

MAMMA-CARCINOM NACH ÖSTROGENBEHANDLUNG EINES PROSTATA-CARCINOMS

von

GÜNTER WERNER

: 1964

München 1963

AUS DEM UROLOGISCHEN KRANKENHAUS DER STADT MÜNCHEN

Direktor: PROF. DR. MAY

MAMMA-CARCINOM NACH ÖSTROGENBEHANDLUNG
EINES PROSTATATA-CARCINOMS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Günter W e r n e r

aus

Trier

1963



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. F. Arnholdt
Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. May
Dekan: Prof. Dr. R. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 1. 1964

Ich danke Herrn Prof. May für die freundliche
Überlassung des Themas.
Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozenten
Dr. Arnholdt, der mir stets mit wohlwollender
Unterstützung und Beratung zur Seite stand.

G L I E D E R U N G

A) Behandlung des Prostata-Carcinoms mit östrogenen Stoffen

- I. Häufigkeit des Prostata-Carcinoms
- II. Geschichte der Behandlung des Prostata-Carcinoms
- III. Wirkungsweise der Östrogenbehandlung
- IV. Anwendungsweise
- V. Nebenwirkungen
 1. Hodenatrophie, Feminisierung
 2. Gynäkomastie
 3. Mamma-Carcinome

B) Mamma-Carcinom nach Östrogenbehandlung des Prostata-Carcinoms

- I. Fallbericht
- II. Übersicht über die Literatur
 1. Ausführlich veröffentlichte Fälle
 2. Weniger gut dokumentierte Fälle
 3. Mamma-Carcinome bei anderen Carcinomen nach Östrogenbehandlung
- III. Auswertung der Literatur von B II. 1.
 1. Allgemein
 - a) histologische Diagnose des Prostata-Carcinoms vor Beginn der Hormontherapie
 - b) gleichzeitige Untersuchung von Prostata- und Mamma-Carcinom
 - c) Ursprung der Mammatumoren
 - α) metastatisch
 - β) primär
 - d) Lokalisation der Mammatumoren
 - e) Knochenmetastasen des Prostata-Carcinoms
 - f) Durchführung der Autopsie
 - g) Gesamtüberlebenszeit von der Diagnose des Prostata-Carcinoms an
 - h) Behandlungstage bis zum Auftreten der Mamma-Carcinome
 - i) Familienanamnese

2. in Bezug zur Östrogentherapie

a) Östrogene in Bezug zum Mamma-Carcinom

α) Eigenschaften der Östrogene

- aa) Kastration von weiblichen Mäusen vermindert Mamma-Carcinom-Rate
- bb) Ovarien-Implantation bei kastrierten männlichen Mäusen erzeugt Mamma-Carcinom
- cc) Östrogenbehandlung von weiblichen und kastrierten männlichen Ratten erzeugt Mamma-Carcinome

β) Wirkungsweise der Carcinom-Erzeugung durch Östrogene

- aa) genetisch bedingte Tumorrates wird durch zeitliche Vorverlegung der Tumormanifestierung erhöht
- bb) Tumormanifestierung ist abhängig von Mindest-Östrogenmenge, jedoch bei Überschreitung einer bestimmten Grenze durch noch so hohe Dosen nicht mehr zu erhöhen
- cc) BITTNER'scher Milchfaktor
- dd) Follikelhormon ist wichtigster Faktor, weil ohne Milchfaktor mit Methylcholantren und Follikelhormon ein Mamma-Carcinom erzeugt werden kann, jedoch mit Methylcholantren allein ohne Follikelhormon nicht.
- ee) Follikelhormon hat keine cancerogene Wirkung, sondern hormonale

γ) Beziehung der Hypophyse zum Follikelhormon

- aa) eine durch Östrogene hervorgerufene Mammahypertrophie bildet sich trotz fortgeführter Östrogenbehandlung nach Hypophysektomie zurück

δ) Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen Mamma-Carcinom und Follikelhormon bei der Frau

- aa) Ausschaltung der Ovarien bringt deutliche Besserung
- bb) Mamma-Carcinom in Gravidität und Laktation erfährt beschleunigtes Wachstum
- cc) Gehäuftes Auftreten von Mamma-Carcinomen im Klimakterium
- dd) Krebskranke Frauen, die noch menstruieren, haben geringere Lebenserwartung
- ee) Mastopathia zystica chronica Vorstadium des Mamma-Carcinoms?

- ε) Auftreten von Mamma-Carcinomen bei der Frau
- ξ) Auftreten von Mamma-Carcinomen beim Mann ohne vorheriges Carcinom
- b) Östrogene bei Mamma-Carcinom-Fällen nach Prostata-Carcinom
 - α) Östrogenwirkung als Voraussetzung für die Entwicklung eines Mamma-Carcinoms über eine Gynäkomastie
 - β) Östrogenmenge hat keine Beziehung zur Lokalisation und zum zeitlichen Auftreten von Gynäkomastie, Mamma-Carcinom und Exitus
 - γ) Große Östrogenmengen sollen keine Mamma-Carcinome hervorrufen
 - δ) Primäres Mamma-Carcinom oder Metastase: in beiden Fällen Begünstigung durch Östrogene
 - ε) Gleichzeitiges Auftreten von Mamma-Carcinomen und Prostata-Carcinomen ohne Hormonbehandlung
 - ζ) Gleichzeitiges Auftreten von Mamma-Carcinomen und Prostata-Carcinomen ohne Hormonbehandlung nach Prostatektomie
- 3. in Bezug zur spontanen Gynäkomastie
 - a) Allgemein
 - α) Definition
 - β) Auftreten
 - γ) Lokalisation
 - δ) Ätiologie
 - b) Speziell
 - α) Häufigkeit
 - β) Zeitliches Auftreten der Gynäkomastie
 - γ) Unterschied der durch Östrogene hervorgerufenen Gynäkomastie und der spontanen Gynäkomastie
 - δ) Zeit von Gynäkomastie bis Mamma-Carcinom
 - ε) Vergleich zwischen Gynäkomastie und Mastopathia cystica chronica, die nach Ansicht mehrerer Autoren zum Mamma-Carcinom führt

4. in Bezug zum spontanen Mamma-Carcinom

a) Allgemein

- α) Häufigkeit
- β) Lokalisation
- γ) Alter
- δ) Achselmetastasen
- ϵ) Ulzeration
- ζ) Brustwarzenretraktion
- η) Verwachsung mit der Haut
- θ) Art des Mamma-Carcinoms
- ι) Dauer von der Entdeckung des Mamma-Carcinoms bis zur Operation

b) Speziell

- α) Häufigkeit
- β) Lokalisation
- γ) Durchschnittsalter
- δ) Achselmetastasen
- ϵ) Ulzeration
- ζ) Brustwarzenretraktion
- η) Verwachsung mit der Haut
- ϑ) Histologische Diagnose
- ι) Spontane Gynäkomastie und spontanes Mamma-Carcinom
 - aa) Lokalisation: Gynäkomastie ist öfter beidseitig als Mamma-Carcinom
 - bb) Verschiedene Autoren zu dieser Frage
 - cc) DONTENWILL's statistische Untersuchung, daß aus Mastopathie nur selten ein Mamma-Carcinom entsteht
- κ) Beziehung zwischen Östrogen-induzierter Gynäkomastie und Mamma-Carcinom
 - aa) Gynäkomastie ist immer beidseitig - aber nur 52 % der Mamma-Carcinome sind beidseitig
 - bb) Bei Östrogenbehandlung des Prostata-Carcinoms entsteht regelmäßig eine Gynäkomastie, aber nur selten ein Mamma-Carcinom
 - cc) Folgerung: Gynäkomastie ist ein hormoneller und kein kanzerogener Zustand

5. in Bezug zum Ursprung des Mamma-Carcinoms:
primär oder sekundär?

- a) Schwierigkeit, den Ursprung eines anaplastischen Carcinoms festzustellen
- b) Primär-multiple Geschwülste
 - α) Definition von BILLROTH - bessere Regeln DESAIVE's
 - β) Häufigkeit
 - γ) Beteiligung an Multiplizität von Carcinomen des Bronchialtrakts, der Prostata, der Harnblase und Harnwege weicht statistisch gesichert für die Männer von der Zufälligkeit ab
 - δ) Vorkommen von Prostata-Carcinomen zusammen mit anderen primitiven Carcinomen
- c) Primär bezeichnete Mamma-Carcinome nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms
- d) Metastatische Tumoren der Brust
- e) Prostata-Carcinom-Metastasen in der Brust
- f) Ursachen für Metastasenbildung in der Brust bei Prostata-Carcinomen nach Östrogenbehandlung
- g) Anzeichen, die für Metastasen sprechen
 - α) Häufige Beiderseitigkeit der Mamma-Carcinome gegenüber spontanen Mamma-Carcinomen
 - β) spätes Auftreten: kurz vor dem Exitus
- h) Zahl der Fälle mit Metastasen in der Mamma: 8;
Nachweis durch saure Serumphosphatase bei 3 Fällen

C) Schluß

- I. Ursprung des Mamma-Carcinoms ist meist metastatisch, selten primär.
- II. Östrogenanwendung begünstigt zwar das Auftreten der Mamma-Carcinome, ist aber für deren Entstehung keine unumgängliche Voraussetzung.
- III. Forderung: Achtung auf die Brustdrüsen bei Anwendung von Östrogenen.

D) Zusammenfassung

MAMMA-CARCINOM BEIM MANN NACH ÖSTROGENBEHANDLUNG EINES PROSTATA-CARCINOMS

Das Prostata-Carcinom ist bei 5 % der Todesfälle aller Männer über 50 Jahren die Todesursache (HUGGINS und JOHNSON). Das Prostata-Carcinom kommt jedoch noch häufiger vor: KAUFMANN gibt als Durchschnittswert vieler Statistiken 30 % aller Männer über 50 Jahre an. Davon treten jedoch nur ein kleiner Teil klinisch in Erscheinung. So spricht HUGGINS von 9-17 % aller Männer über 50 Jahre.

Das Prostata-Carcinom gehört wie das Mamma-Carcinom zu jenen Carcinomen, die der Sexualsphäre untergeordnet sind. Schaltet man die Androgene beim Mann aus, so kann ein Auftreten des Prostata-Carcinoms verhindert werden. Die Anwendung dieser Therapie wurde schon 1893 von WHITE - naturgemäß empirisch - durch Kastration Prostata-Carcinom-Kranker mit gutem Erfolg praktiziert: zu einem beachtlichen Teil verschwanden die Metastasen und die Prostata-Carcinome wurden nicht größer (GÖTZ und KREBS). Aber diese Behandlungsmethode geriet wieder in Vergessenheit und erst 1941 lebte sie in umgewandelter Form wieder auf, als HUGGINS gegengeschlechtliche Hormontherapie in Gestalt der Östrogene einführte. Tausenden von Prostata-Carcinom-Kranken wurde inzwischen ihr Los in großem Ausmaß erleichtert und ihr Leben verlängert. Dies war und ist um so mehr zu begrüßen, als 90 - 95 % der Fälle schon bei der ersten Untersuchung für eine Operation zu weit fortgeschritten sind (BRENDLER; CREEVY), und die Metastasenschmerzen den Kranken in unerträglicher Weise peinigen. Unter Östrogeneinwirkung verschwinden diese Schmerzen oft schon nach wenigen Behandlungen.

Die Wirkungsweise der Östrogene besteht 1. in ihrer anti-androgenen Eigenschaft, wodurch sie die stimulierende Wirkung der Androgene auf die Prostata weitgehend ausschalten und 2. in ihrem zy-

tostatischen Effekt auf das Carcinom der Prostata und seine Metastasen. Die Östrogenanwendung führt zu einer Erweichung und Verkleinerung der Prostata, zu einer raschen Verminderung der Schmerzen, und Knochenmetastasen können im Röntgenbild unsichtbar werden.

Die Applikation der Östrogene erfolgt verschiedenartig. Am Ältesten sind die Injektions- und Peroral-Therapie. Die Injektion hat den Nachteil, daß sie in kurzen Abständen wiederholt werden muß, und das ist für den Patienten bei der notwendigen Dauertherapie unangenehm. Am angenehmsten und zweckmäßigsten ist die Implantation, wie sie von KEARNS eingeführt wurde. Es wird hier eine langsame und gleichmäßige Resorption gewährleistet, die für die Wirkung der Östrogene wichtig ist (KAHLE und MALTRY). Im Urologischen Krankenhaus München wird bei der Hormonbehandlung des Prostata-Carcinoms ausschließlich die Implantation angewendet. Eine Kontrolle der Dosierung der Östrogene erfolgt durch die saure Serumphosphatase. Diese wird in Gegenwart von androgenen Hormonen im Prostata-Carcinom und seinen Metastasen in verstärkter Form gebildet. Durch Östrogengaben sinkt der Spiegel der sauren Serumphosphatase. Bei Nachlassen der Wirkung der östrogenen Hormone steigt der Spiegel der sauren Serumphosphatase wieder an, sodaß man anhand der sauren Serumphosphatase-Werte die Zufuhr weiblicher Hormone regulieren kann. Daneben gibt es noch eine alkalische Serumphosphatase (Optimum bei PH 9), die von den Osteoblasten gebildet wird und deren Erhöhung Ausdruck von Knochenmetastasen ist. Die Normalwerte betragen für die alkalische Phosphatase 5 - 10 K.A.-Einheiten, für die saure Phosphatase 1 - 3 K.A.-Einheiten (genannt nach dem Bestimmungsverfahren von KING+ARMSTRONG). Eine normale saure Phosphatase ist kein Beweis für die Abwesenheit eines Prostata-Carcinoms (DAMMERMAN und KIRBERGER).

Die Zufuhr gegengeschlechtlicher Hormone bleibt nicht ohne Folgen auf den männlichen Körper. Die Nebenwirkungen, die bei der Östrogenbehandlung auftreten, sind immer die gleichen: Atrophie

der Hoden, Verlust der Libido, Feminisierung und fast immer Gynäkomastie.

Doch in einigen seltenen Fällen ist es darüber hinaus noch zur Bildung eines Mamma-Carcinoms gekommen. Im April 1961 ereignete sich im Urologischen Krankenhaus der Stadt München ein weiterer Fall, dessen Verlauf nun geschildert werden soll.

FALLBERICHT

Am 9.5.1957 wurde der 66-jährige Patient H.W. vom behandelnden Arzt wegen Miktionsbeschwerden und Schmerzen im Lendenbereich in die Behandlung des Urologischen Krankenhauses München (Chefarzt Prof. Dr. MAY) überwiesen, nachdem er vor 4 Wochen wegen akuter Harnsperrre insgesamt 4-mal katheterisiert worden war. In den letzten Tagen war der Urin oft trübe und blutig gewesen. Seit etwa einem Jahr litt er unter zunehmenden Beschwerden beim Wasserlassen.

Frühere Krankheiten des Patienten: 1918 erlitt er eine Schädelverletzung, die ihn 100 % KB machte. Bis vor 10 Jahren bekam er Anfälle. 1951 wurde ihm ein Atherom vom Rücken entfernt. Vor längerer Zeit wurde er rechts an einem Bruch operiert. Anfang 1957 erlitt er einen Herzinfarkt. Der Schlaf gelingt nur mit Contergan und Cor-Eusedon. Seit 10 Jahren nimmt er regelmäßig einen Abführtee. Aus der Familienanamnese ist nichts Sicheres bekannt.

Untersuchung: Der Patient befindet sich in mäßig herabgesetztem AZ. Er weist eine leichte Lippencyanose auf. Kopf, Hals und Thorax sind ohne besonders auffällige Erscheinung. Es besteht eine Klopfempfindlichkeit des linken Nierenlagers und der Lendenwirbelsäule. Die großen Gelenke zeigen mäßige Altersarthropsis. Es sind keine Ödeme feststellbar. Blutdruck 170/95.

<u>Blut:</u>	BKS:	52/79	<u>Urin:</u>	trüb, eitrig
	Hb:	91 %		Alb.: Trübung
	Erythr.:	4,3 Mille		Erythr.: +
	Leuko.:	8000		Stäbch.: +
	Harnstoff:	20 mg %		Leuko.: ++
				Epith.: +

Rö.: Blasenboden durch Prostatatumor deutlich angehoben. Sonst ohne Befund. Keine Metastasen!

Behandlung und Krankheitsverlauf: Am 22.5.1957 erfolgte nach der üblichen Vorbehandlung die Elektroresektion der Prostata mit 28 gr. Gewebesubstanz. Der postoperative Heilungsverlauf war komplikationslos; die Miktion erfolgte restharnfrei.

Pathologischer Befund des Prostatatumorgewebes: Adeno-Carcinom der Prostata. "Der Krebs ist durch überaus reich verzweigte Drüsengänge, durch intrakanalikuläre und intracystische epitheliale Sprossungen gekennzeichnet und sein fibromuskuläres Stroma ist etwas aufgelockert und spärlich lymphozytär infiltriert" (Prof. SINGER, Chefarzt des Pathologischen Institutes und Direktor des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing).

Zwei Tage vor der Entlassung, die am 5.6.1957 war, erfolgte die Implantation von 100 mg Cyren A unter die Bauchhaut. Der Patient wurde angehalten, sich in 5-wöchigen Abständen zur laufenden Cyrenbehandlung einzufinden.

Vom 4.7.57 bis 19.12.57 wurden ihm 5x50 mg Cyren A (= 250 mg) in etwa 5-wöchigen Abständen implantiert. Bei der Vorstellung am 10.10.57 wies er eine beiderseitige Gynäkomastie mit Brustschmerzen auf. Vom 23.1.58 bis 22.12.60 erhielt der Patient 31 Implantationen mit je 25 mg Cyren A (= 775 mg). In dieser Zeit nahm er 5 kg an Gewicht zu und wog 88 kg. Die durchschnittliche Zahl seiner Miktionen betrug am Tage vier, in der Nacht zwei. Beim Wasserlassen hatte er nie Beschwerden. Er klagte einige Male über Hodenschmerzen. Die regelmäßig durchgeführten Untersuchungen er-

gaben eine Verkleinerung des Prostata-Carcinoms im Laufe von 2 1/2 Jahren. Die Überprüfung der Phosphatase-Werte brachte für die saure Serumphosphatase einen Durchschnittswert von 1,37 K.A.-Einheiten (Extremwerte: 0,85 - 2,18 K.A.-E.) und für die alkalische Serumphosphatase 5,57 (Extremwerte: 2,55 - 8,93 K.A.-E.). Die öfters erfolgte Röntgenuntersuchung zeigte nie Knochenmetastasen an. Bei der nächsten Implantation von 25 mg Cyren A am 26.1.61 zeigte die saure Serumphosphatase einen Wert von 4,06 und die alkalische Serumphosphatase einen Wert von 23,4 K.A.-E. Am 2.3.61 erfolgte wiederum eine Cyren-A-Implantation von 25 mg, und am 13.4.61 machte der Patient den die Implantation ausführenden Arzt auf einen Knoten in der rechten Brust aufmerksam. Es wurde sofort die Überweisung in die Chirurgische Klinik der Universität München (Dir. Prof. Dr. ZENKER) veranlaßt. Seit Beginn der Behandlung des Prostata-Carcinoms waren knapp 3 Jahre (1435 Tage) vergangen. Der Patient war jetzt 69 Jahre und die Gesamthormondosis belief sich auf 1150 mg Cyren A.

Die Einweisung des Patienten erfolgte am 24.4.61. Die Untersuchung ergab an Kopf, Hals, Thoraxorganen, Abdomen und Extremitäten nichts auffällig Pathologisches. Keine Lymphknoten waren vergrößert.

Der Lokalbefund der Brust: Links mäßige Gynäkomastie, keine abgrenzbaren Drüsenverhärtungen. Rechts: etwa walnußgroßer, derber, in die Mamillenhaut einwachsender Knoten, auf der Unterlage gut verschieblich, gut abgrenzbar, keine tastbaren Lymphknoten in der Achselhöhle. Blutdruck: 210/110

Laborwerte: <u>Blut:</u> Hb.:	75 %	<u>Urin:</u> Leuko.:	+
Erythr.:	3,78 Mille	Epith.:	+
FI:	1.0	Stäbch.:	}
Leuko.:	4200	Kokken:	
BKS:	33/57	Zylinder:	+

Am 26.4.61 findet die Excision der rechten Mamille und des umgebenden Drüsenkörpers statt. Der Operationsbefund ergibt einen dicht in die Mamille eingewachsenen, kirschgroßen, derben Knoten im Drüsenkörper.

Der pathologische Untersuchungsbefund lautet: "Dichte Infiltrierung des Brustdrüsengewebes durch zum Teil solide Nester, zum Teil auch drüsig wuchernde Tumorzellen. Diese zeigen eine deutliche Kernpolymorphie und vermehrte Mitosen. In der Nachbarschaft erhebliche Bindegewebswucherung. Diagnose: Infiltrierend wachsendes Carcinoma scirrhosum". (Prof. DONTENWILL, Pathologisches Institut der Universität München, Dir.: Professor BÜNGELER).

Leider ist das exzidierte Gewebe chemisch und histologisch nicht auf die Art seines Ursprunges hin untersucht worden, so daß eine Angabe, ob es sich um ein primäres Mamma-Carcinom oder um eine Metastase des Prostata-Carcinoms handelt, nicht gemacht werden kann.

Am 31.8.61 wurden in der linken Darmbeinschaukel Verdichtungs-herde festgestellt, die verdächtig waren auf osteoplastische Metastasenbildung. Eine Verdeutlichung und Bestätigung des Befundes ergab die Röntgenuntersuchung am 7.6.61. Außerdem wurden in der linken Mamma zwei knotige Verhärtungen getastet, die gut verschieblich waren, sowohl gegen die Unterlage, als auch gegen die darüberliegende Haut. Es waren keine Achsel- oder Leistenlymphknoten tastbar.

Der Patient klagte seit etwa einem halben Jahr über Schmerzen in der linken Hüfte, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme (5 kg), Häufigkeit (15 - 20 mal tägl.) und starke Beschwerden beim Wasserlassen.

Vom 18.5.61 bis zum 12.7.62 hat er 13 Implantationen Cyren A erhalten, die monatlich zu je 25, bzw. 50 mg im letzten halben Jahr erfolgten (insgesamt 475 mg).

Der Zustand des Patienten verschlechterte sich zunehmend, und er starb am 19.9.62. Eine Autopsie wurde nicht gestattet.

ÜBERSICHT ÜBER DIE LITERATUR

Es soll sich jetzt eine tabellarische Übersicht der Krankengeschichten von Mamma-Carcinom-Fällen, die nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms auftraten, anschließen.

1) 1946 DARGET - Alter: ?

Datum	Beh.-tage	Therapie	Krankheitsverlauf u.klin. Erscheinungen	Bemerkg.
?		Operation wegen chronischer Harnretention	Die Diagnose "Neoplasma" wurde nicht gestellt.	
Ein Jahr später	1	Diäthylstilb-öströl	Kachexie, generalisierte Schmerzen, Knochenmetastasen	
5 Monate später	150	Absetzen der Therapie; Bilaterale Ablatio der Brüste u. bilaterale Orchiektomie	Patient verträgt Östrogenbehandlung nicht. Erhöhter Rest-N, starke Schmerzen in Becken und beiden Hüften. Beide Brüste waren zu mandarinen-großen Tumoren angewachsen, von harter Konsistenz, beweglich. Histologie der Brusttumoren: Bilaterales, atypisches, alveoläres Epitheliom; Lymphknoten der rechten Achsel vom gleichen Typ infiltriert.	

2) 1947 SEAMAN - 62-jähriger Patient

27.5.42	(1)	Kastration	Prost.-Ca mit ausgedehnten Metastasen in LWS und Becken.	Danach Gewichts-zun.u.gutes Befinden
Juli 42	1	1 mg Stilböstr. täglich		
6.11.42		" " "	Röntgen: unverändert	18 Pfd. zuge-nommen
Juli 45	1095	Unterbrechung der Therapie Total: 1095 mg	Nächste ärztliche Untersuchung erst jetzt: Großes inoperables Ca der linken Brust;	
Jan. 46	1279 (1314)		Exitus. Keine Biopsie des Brusttumors. (Meinung des behandelnden Chirurgen: kein Primärtumor, kein metastatischer Tumor, sondern Tumor, der von Östrogenen hervorgerufen ist)	

x: In Klammern (): Tage seit Diagnose des Prost.-Carcinoms

3.) 1948 ABRAMSON u. WARSHOWSKY 51-jähriger Patient

Datum	Beh.-tage	Therapie	Krankheitsverlauf u.klin. Erscheinungen	Bemerkg.
Dez. 43	1	1 mg Diaethylstilb- öströl	Kachektischer Patient mit Kreuzschmerzen. Gewicht: 62 kg, Größe: 1,83; Untersuchung: Prost. sehr hart, fixiert, unregelmäßig. Im rechten Seitenlappen ein harter Knoten von 1 cm Ø. Rö: Weit verbreitete osteoplastische u. osteolytische Metastasen in LWS, Kreuzbein u. beiden Oberschenkeln. Saure Serumphosphatase 1,7 K.A.-E. D.: Prostata-Carcinom mit Knochenmetastasen	Klinikeinweisung. F.A.: Keine Krebs- erkrankung in der Fa- milie
2.3.44	93	" " "	-----	Entlas- sung. Gew.- Zunahme: 6,8 kg
28.8.44	272	" " "	Hypertrophie der Mammæ ohne tastbare Lymphknotenvergrößerung. Prostata etwas größer, hart, knotig. Rö: Verstärkung der metastatischen Knochenveränderungen	Klinikauf- nahme we- gen Brust- schwellung u. Schwäche
13.9.44	288	Bilaterale Hodenaus- schälung 4x tägl. 1 mg Diaethylstilb- öströl	Saure Serumphosphatase 6,2 K.A.-E.	-----
3.11.44	339	-----	-----	Entlassung
8.2.45	436	Summe: 492 mg Diaethylstilb- öströl 4x tägl. 1 mg D.st.- östr. und 2x wöchentl. 1 ccm Di- Ovocycin	Bilaterale Gynäkomastie mit versch. harten, festen, nicht schmerzhaften Knoten von 1 cm Ø in beiden Brüsten. Rö: Wenig verändert.	Klinikauf- nahme we- gen Hüft-u. Knieschmer- zen u. all- mähli. Ver- größerung d. beiden Brustdrüsen im letzten Jahr
20.3.45	476	" " "	-----	-----
		" " "	-----	Patient wird bett- lägerig

13.5.45	530	Total: 1097 mg	Exitus.
---------	-----	-------------------	---------

Autopsie: Befund: Brust wie oben beschrieben. Areolae pigmentiert.

Knoten an Pectoralis-Fascie verwachsen, Brustwarzen ebenfalls, jedoch nicht zurückgezogen.

Sektion der Brust: Im oberen äußeren Quadranten beider Brüste diffuses infiltrierendes Wachstum entlang der Pectoralisfläche.

Mikroskopischer Befund: Brust (nur eine Brust!): Infiltrierendes Wachstum in Form von Säulen und Strängen.

Diagnose: Primärtumor der Brust.

Prostata: Primärtumor der Prostata.

Metastasen in der 4. linken Rippe, Leber, peripankreatischen und periduedenalen Lymphknoten, in der Milz und den axillären Lymphknoten.

Letztere hatten Ähnlichkeit mit dem Brusttumor.

4.) 1948 LIEBEGOTT 66-jähriger Patient

Aug. 46	(1)	-	Prostata-Carcinom, allseits in die Harnblase vorwachsend (inoperabel)
19.9.46	1	4 Tabl.Ovocyclin(=100 mg Östradiol) implantiert	
3.10.46	15		Schwellung der Brustdrüse
5.10.46	17		Cystoskopisch: Nekrose des in die Blase vorspringenden Tumorknotens festgestellt.
5.12.46	78		Beschwerdefrei; kein Knoten mehr tastbar, nur noch geringe Schleimhautverdickungen
13.1.47	117	4 Tabl.Ovocyclin implantiert	
Jun. 47	270	Total:200 mg Östradiol	Rechte Brust faustgroß, linke weniger stark geschwollen. Im äußeren oberen Quadranten der linken Mamma 2 derbe, mit Haut u. Unterlage nicht verwachsene Knoten zu tasten.
Sept.47	362		Geschwulst im rechten Kieferwinkel. Patient fühlt sich schlapp, nimmt an Gewicht ab. Subikterus.
Okt. 47	377		Rechte Mamma kleinapfelgroß, weich, linke Mamma mannsfaustgroß, derb, hart.

8.Okt.47	385 (404)	Linke Mam- ma ampu- tiert, Lymphknoten der Achsel- höhle aus- geräumt. Tumor am rechten Kieferwin- kel ent- fernt	Entlassung nach guter Heilung
----------	--------------	--	-------------------------------------

Histologisches Bild der amputierten Mamma; Mastopathia chronica cystica mit einem Mamma-Carcinom, welches teilweise in soliden Strängen wuchs, teilweise drüsig war und in ein Gallert-Ca Übergang. Zwei regionäre Lymphknoten der Achselhöhle zeigten Metastasen nach dem Typ des Adeno-Carcinom. Der Lymphknoten am rechten Kieferwinkel zeigte ein Drüsen-Carcinom mit Übergang zum Gallert-Carcinom.

5.) 1948 GARDINI 60-jähriger Patient

Juli 47	(1)	Rö-Ther.: 7500 r	Dysurie, Strangurie u. Schmerzen im Perineum. Rektal-Untersuchung: harte Pro- stata, schlecht verschieblich	Klinikein- weisung
Nach ei- nigen Monaten			Verhärtung der Prostata gebes- sert. Patient sehr erleichtert.	
Juli 46	(365)	Rö-Ther.: 1200 r pro Feld auf Lymphknoten und WS	Lumbalschmerzen und harte Lymph- knotenschwellungen in der regio supraclavicularis, regio cervi- calis und linken Achselhöhle. Rö: Homogene Verdichtung im 12. BW, isolierte Verdichtungsflek- ken am 5. LW und Becken. Biopsie eines Lymphknotens: Se- kundäre, carcinomatöse Infiltrie- rung. Diagnose: Prostata-Carcinom mit Lymphknoten- und Knochenmetastasen	
Aug. 46	1 (396)	6 mg Stilb- öströl pro Tag per os, gegen Ende auf 1 mg pro Tag re- duziert " " " " " "	Lymphknoteninfiltrationen unver- ändert. Geringer Grad der Dysurie besteht immer noch. Zystoskopie: Umschriebene Wuche- rungen im Gebiet des Trigonums. Rektal-Untersuchung: Anschwellung der Prostata, die mit der Blase verwachsen zu sein scheint.	Vorstel- lung in d Klinik

Dez. 46	123 (518)	" " "	Verschwinden der Harnschwierigkeiten, der Schmerzen und sämtlicher Lymphknotenschwellungen. <u>Prostata:</u> Schlecht abgrenzbar, einigermaßen regelmäßig, Oberfläche flach, weich. <u>Zystoskopie:</u> Völliges Verschwinden der neoplastischen Wucherungen.	Vorstellung in der Klinik. Verbesserter AZ
Febr. 47	185 (580)	Rö-Ther.: 3400 r in die regio axillaris. 2400 r in die regio supraclavicularis <u>Stilbene</u> durch nat. Östrogene ersetzt	Wiederauftreten von Harnschwierigkeiten. Wiedererscheinen der Lymphknotenschwellungen, diesmal in der linken regio supraclavicularis und axillaris. <u>Zystoskopie:</u> negativ <u>Biopsie eines Knotens:</u> Carcinoma solidum <u>Rö.:</u> 12. BW leichte Aufhellung	Vorstellung in der Klinik
Mai 47	274 (669)	" " "	Alle Lymphknotenschwellungen verschwunden. Auftreten einer neuen Lymphknotenschwellung in der regio submandibularis <u>Bilaterale Gynäkomastie!</u> <u>Rö.:</u> Stärkere Verdichtung der Wirbel; jetzt auch LW, Sacrum, Becken und linker Humerus. AZ weiterhin gut.	
Juli 47	335 (730)	Total: 350 mg; Ablatio der linken Mamma	<u>Rö.:</u> Weitere Ausbreitung der Knochenmetastasen, jetzt auch in oberen Femur. <u>In der linken Mamma dicke, harte Neoplasie.</u> Brustwarze fest, retrahiert. Rechts immer noch einfache Gynäkomastie. <u>Histologie:</u> Infiltrierendes, epitheliales Neoplasma, sehr wahrscheinlich sekundärer Natur. Wiedereinsetzen der Harnschwierigkeiten, starke Knochenschmerzen; progressive Vergrößerung des submandibularen Lymphknotens. Auf der Operationsnarbe bilden sich neoplastische Hautwucherungen. <u>Rö.:</u> Fortschreiten der osteoplast. und osteolyt. Prozesse in Becken, WS und Humerus	Allgemeiner Verfall
4.10.47	431 (826)		Exitus	

Autopsie: Prostata-Carcinom mit Metastasen in Lymphknoten, Becken, 12. BW, 5. LW, Sacrum, Humerus, Femur, Nebenniere und Mamma.

6.) 1948 ENTZ 49-jähriger Patient

20.3.44	1	3x tägl. 3 mg Stilb- öströl (= 9 mg)	Pollakisurie. Tiefe Rückenschmerzen, die in beide Oberschenkel ausstrahlen. Abzehrung. Gewichtsverlust von 30 Pfund. <u>Untersuchung:</u> Prostata vergrößert, unregelmäßig, an der Beckenwand fixiert, steinhart. Restharn: 175 ccm. Rö.: Verdichtung der LWS und des Beckens mit unregelmäßigen Destruktionsgebieten. <u>D.:</u> Prostata-Carcinom	F.A.: Kein Krebser- krankungen
28.3.44	8	4 mg tägl. " " "	Prostata weniger hart. Verbesserung seines Zustandes, verbesserter Appetit. Miktionserleichterung	
1.5.44	42	" " "	Keine Rückenschmerzen mehr, kein Restharn. <u>Brüste mäßig vergrößert!</u>	Gewichtszunahme
6.6.44	79	1 mg tägl. " " "	Prostata nicht mehr so hart, aber immer noch fixiert. Hoden nur mehr ein Drittel der früheren Größe.	
20.4.45	397	" " "	Starke Rückenschmerzen, Appetitlosigkeit.	Rückfall: Gewichtsverlust von 20 Pfund
11.6.45	418	" " "	Verdichtung aller Beckenknochen, einige Gebiete mit verminderter Dichte.	
12.7.45	449	Summe: ca. 700 mg	Beide Brüste knotig.	
4.8.45	472		Lymphknoten in der rechten Axilla zu tasten, sonst nirgendwo subkutane Knoten.	
11.8.45	479		Gesichtslähmung. Vollständige Lähmung der beiden unteren Extremitäten. Vollständige Urinretention.	
18.8.45	486		Exitus	

Biopsie der rechten Brust: Tumorgewebe hatte nicht das krebsartige Aussehen eines Primärtumores der Brust, es hatte vielmehr Ähnlichkeit mit einem eingekapselten malignen Prostatatumor.

Diagnose: Kleinzelliges Carcinom, wahrscheinlich von der Prostata her.

Histol.: Prostata: Schuppige Metaplasie mit ausgedehnter Fibrosierung.
 Brust: Ca-scirrhosum, Metastase des Prostata-Carcinoms.
 Weitere Metastasen in Rippen, Leber, Nebenniere, rechtem Ureter,
 Pankreas, Gallenwegen, Milz und Mesenterium.

8.) 1950 CORBETT und ABRAHAMS 65-jähriger Patient

Sept. 43	1	3 mg Stilb- östro! tag- lich	Erbrechen, Gewichtsverlust, Anore- xie, Pollakisurie. Tiefe Rücken- schmerzen, Hüftschmerzen, in beide Beine ausstrahlend. <u>Rektaluntersuchung: Prostata ver- größert und verhärtet.</u> <u>Rö.: Metastasen in Becken und WS.</u> <u>Diagnose: Prostata-Carcinom mit</u> <u>Metastasen</u>	Ambulante Klinikbe- handlung F.A.: Kei- ne Krebs- erkrankun- gen
-----	14	" " "	Zustand gebessert: Erleichterung der Symptome, Gewichtszunahme	-----
-----	35	" " "	Ganäkomastie: Schmerzhaftigkeit der Brüste	-----
Mai 44	240	1 mg tägl. " " " " " "	-----	Ambulante Klinikbe- handlung
März 46	1030	Therapie eingestellt	Patient hat Übelkeit, Erbrechen, beträchtliche Beinödeme. Inner- halb weniger Wochen häufiger Harn- drang. Restharn: 100 ccm. Rektaluntersuchung: Prostata ver- größert gegenüber früherer Unter- suchung	-----
-----	1121	3 mg tägl. " " "	-----	-----
8.6.47	1487	Summe: 2608 mg	<u>Beide Brüste gleich auffallend</u> <u>vergrößert, knotig, nicht schmerz-</u> <u>haft.</u>	-----
Aug. 47	1548		Fazialislähmung (aufgrund von Me- tastasen). Gewichtsverlust von 11 Pfund seit letzter Untersuchung.	-----
Febr. 48	1731		Lymphknoten in beiden Axillen, hart, aber nicht schmerzhaft	Patient konnte noch bis 5.3.48 zur Arbeit ge- hen
27.3.48	1761		Starke Anämie und Kachexie.	Klinikein- weisung
14.4.48	1778	Total: 3240 mg	Exitus	-----

Autopsie: Adeno-Carcinom der Prostata mit Metastasen in beiden Brüsten,
in den Lungen, Pleura, Skelett, Nebenniere, linker Niere, Leber, Ge-
hirn, Lymphknoten.

9.) 1951 SCHLAGHECKEN 63-jähriger Patient

			Prostata-Carcinom mit Knochenmetastasen. Kleinfleckige Zeichnung beider Lungenfelder.	
2 Monate vor dem Tod		2x 25 mg Cyren B (= 50 mg)		
			Exitus	

Sektion und histologisches Ergebnis: Beide Brüste knotig angeschwollen. Carcinom der rechten Mamma bei Fibrosis mammae virilis. Prostata: Vorwiegend solides, nur gering adenomatöses Carcinom. Metastasen in retroperitonealen Lymphknoten, beiden Nebennieren, Leber, Pleura, Lungen, WS, Beckenknochen, Rippen. Knotige, metastatische Auftreibung des rechten Unterkieferastes.

10.) 1951 CLAISSE und DAYMAS 70-jähriger Patient

31.10.50	(1)		Dysurie und Pollakisurie seit mehreren Monaten. Generalisierte Ödeme wegen Herzinsuffizienz. Erythr.: 2,32 Mill.;Hb.: 50 %	Klinikeinweisung
16.11.50	(16)	Blasenspülungen und Streptomycinbehandlung	Verminderung der Beinödeme. Untersuchung: Kugelförmige Blase, kugelförmige Hyperplasie der Prostata. 500 ccm trüber Restharn. Lymphknotenschwellungen, besonders in den Leisten. RÖ.: Keine Knochenmetastasen. Saure Serumphosphatase: 81 Plumel-Einheiten. D.: Prostata-Carcinom (unterstützt durch die histologische Untersuchung eines Leistenlymphknotens)	
21.11.50	1 (21)	50 mg Stilb-östrol täglich	Verbesserung des AZ, Ödeme verschwinden, Kräfte und Appetit kommen wieder. Anämie bleibt bestehen.	
18.12.50	29 (49)	Total: 1360 mg	Tumor der rechten Mamma über der Warze, nußgroß, hart, indolent, an der Haut anhaftend, aber auf tiefer liegenden Schichten verschieblich. (Keine Gynäkomastie vorher!) Achseldrüsen schon vorher groß und hart. Heftige Entwicklung des Mammatumors, Haut wird rot.	

20.12.50	31 (51)		Bräunliche Kruste an der Oberfläche des Mammatumors, fällt am übernächsten Tag ab; jauchige Ulzeration mit eitrigiger Sekretion. Dyspnoe, Cyanose. Rö.: 3 Verdichtungsstellen im rechten Lungenfeld.
27.12.50	38 (58)		Exitus durch Kachexie

Autopsie und histologisches Ergebnis:

Prostata: Epitheliom; teils intraglandulär, teils in pseudoalveolärer Anordnung.

Mamma: Starke Nekrotisierung des Gewebes, so stark, daß keine Diagnose möglich war.

Lymphknoten: Metastasen vom Typ des Prostataepithelioms.

11.) 1951 CAMPBELL und CUMMINS 69-jähriger Patient

13.8.46	(1)		3 Monate-langer Prostatismus und akute Harnretention. Saure Serumphosphatase: 0,3 K.A.-E. Prostata: vergrößert, unregelmäßig, knotig.	Klinikeinweisung
23.8.46	(10)	Suprapubische Prostatektomie mit Entfernung der seitlichen Lappen	Mittellappen weist ausgedehntes Carcinom auf. Hist. Diagn.: Adeno-Carcinom	
11.9.46	1 (29)	5 mg Diäthylstilb- öströl täglich		Entlassung
Im Jahre 1947		" " "	Gynäkomastie	
10.3.48	547 (575)	" " "	Rö.: Metastasen in Becken und WS	
17.3.49	919 (947)	" " "	Hämaturie, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Schwäche, tiefe WS-Schmerzen und Schmerzen in beiden Beinen. Untersuchung: abgemagert, bilaterale Gynäkomastie, keine tastbaren Knoten. Restharn: 15 ccm	

21.3.49	923 (951)	Absetzen der Stilböstroltherapie. Bilaterale Orchiektomie	
9.5.49	942 (970)	3 mg Diäthylstilböstrol täglich	
5.8.49	1030 (1058)	Summe: <u>2874 mg</u> "	Untersuchung: Multiple, harte, schmerzhaft, etwas bewegliche, subkutane Knoten über Abdomen und Thorax. Beide Brüste vergrößert, multiple, unregelmäßige, harte, schmerzempfindliche und bewegliche Knoten überall in der Brust lokalisiert. Brustwarzen normal, keine Pigmentierung der Areolae. Prostata: vergrößert, fixiert, knotig, unregelmäßig. Saure Serumphosphatase: 2,8 K.A.-E. Rg.: Multiple, metastatische Herde in WS, Becken, Lunge, Rippen.
9.8.49	1034 (1062)	Entfernung der subkutanen Knoten in der rechten regio infraclavicularis	Histologie der Knoten: Undifferenziertes, metastatisches Carcinom
16.8.49	1041 (1069)	Hormontherapie wird fortgesetzt. 1 Knoten in jeder Brust entfernt. 30 mg Stilböstrol tägl.	Histologie der Brustknoten: Undifferenziertes Adeno-Carcinom, das sich mithilfe der sauren Serumphosphatasebestimmung als Metastase des Prostata-Carcinoms erwies.
27.8.49	1052	Fortsetzung der Therapie.	Saure Serumphosphatase: 4,6 K.A.-Einheiten. Alkalische Serumphosphatase: 31 K.A.-E. Vergrößerte Leber und Gelbsucht.
1.9.49	1056 (1084)	Total: <u>6730 mg</u>	Exitus

Autopsie: Metastasen in Nebenniere, Haut, Herz, Lungen, Leber, Epididymidis.

12.) 1952 GRAVES und HARRIS 78-jähriger Patient

5.11.48	(1)		Akute Harnverhaltung wegen Prostata-Carcinom. Rö.: Keine Knochenmetastasen!	Klinikeinweisung
16.11.48	1 (11)	6 mg Stilb- östrol täg- lich	Gewichtszunahme	Entlassung
Mai 49	181 (191)	5 mg Stilb- östrol täg- lich	Erbrechen, Anorexie, schmerzhaft vergrößerte Brüste	
28.8.50	651 (661)	Unterbre- chung der Stilböstrol- therapie Total: 4400 mg	Verschlimmerung der Symptome. Prostatatumor infiltriert die Sa- menbläschen.	
28.9.50	682 (692)		Brustschwellung verschwunden. Pro- statatumor unverändert. In der linken Brust zeigt sich ein harter, nicht schmerzempfindlicher Knoten von 4 cm Ø. Tumor mit der Haut ver- wachsen, aber nicht mit den tiefe- ren Schichten. Ein Knoten von 2 cm Ø befand sich im subkutanen Gewebe. In der linken Achsel eini- ge bewegliche, harte Lymphknoten, rechts keine. Saure Serumphosphatase: 1 K.A.-E.	
25.10.50	709 (719)	Bilaterale Orchiekto- mie und ra- dikale Ma- stektomie links. Ent- fernung von Pectoralis- u. Achsel- lymphknoten	Path. Hist.: Adeno-Carcinom der linken Brust mit axillären Meta- stasen. Testes: Atrophie der Tubuli	
1.11.50	715 (725)	Transurethr. Resektion d. Prostata (25 g)	Befund: Carcinom der Prostata, wenig differenziert.	
6.11.50	720 (730)			Entlassung
29.11.50	743 (753)	2400 r Rö.- therapie		
12.1.51	787 (797)	auf die li. Brust.		

9.5.51	904 (914)	In der linken Brust keine Rezidive, keine Lymphknoten tastbar. Keine Harnsymptome mehr. Rektaluntersuchung: Dünnes, hartes Prostatabett ohne Anzeichen einer Carcinom-Ausdehnung.	
15.11.51	1094 (1104)	Letzte monatliche Untersuchung zeigte keine Rezidive an Thorax oder Prostata.	
Brust-Carcinom wird als ein Primär-Carcinom gedeutet.			

13.) 1952 JACOBSEN 70-jähriger Patient

28.10.48	1	15 mg Stilb- östrol tägl.	Miktionsbeschwerden. Untersuchung: Prostata hart, knotig, vergrößert. Infiltration von Tumorgewebe in die Beckenwände. Rö.: Keine Knochenmetastasen in WS u. Becken. Restharn: 500 ccm. D.: Inoperables Prostata-Carcinom	
		" " "	" " "	
		" " "	" " "	
		" " "	" " "	
8.11.48	11	" " "	Miktionsbeschwerden gebessert, Restharn 85 ccm. Rektaluntersuchung: Prostata fühlt sich kleiner an.	Entlassg. bei gutem Befinden.
		" " "	" " "	
Winter u. Früh- jahr 50		Therapie wird nicht mehr regelmäßig durchgeführt		
Mai 50	549	Beendigung d. Stilböstroltherapie. Total: ca. 5500 mg		
21.6.50	600		Verschlechterung des AZ. Gewichts- u. Kraftverlust. Starke Kreuzschmerzen. Untersuchung: Prostata etwas kleiner als normal, sehr fest u. knotig. Laborwerte: Hb.: 45,2 %. Erythr.: 1,9 Mill. Rest-N.: 88 mg. Saure Serumphosphatase: 0 Alkalische Phosphatase: 14,2	Nach Bettlägerigkeit Klinikaufnahme.
27.6.50	606		Exitus	

Autopsie: Prostata: Kleiner als normal, ganz hart, mit 2 harten, erbsengroßen Knoten. Brüste: Beide etwas hypertrophiert. Eine Anzahl harter, kleiner Knoten in der Mitte jeder Brust, gerade unter den Brustwarzen, die infiltriert waren. Der Tumor ist nicht an der Pectoralfascie adhärent.
Path.Histol.: Prostata-Carcinom; Brüste: Links u. rechts dasselbe Bild: Carcinom der Mamma. Wird als Primärcarcinom der Brust gedeutet.
Metastasen in WS, Leber, Lungen.

14.) 1952 GIBBA 47-jähriger Patient

Feb. 48			Mäßige Pollakisurie mit geringem Brennen beim Wasserlassen.	
Aug. 48	1	10 mg Diäthylstilb-östrol (15 Tage lang)	Verstärkung obiger Symptome und Auftreten starker Schmerzen in Hüfte u. li. Oberschenkel, Beinödem. Guter AZ, Druckschmerz des linken Trochanter majus. <u>Rektaluntersuchung</u> : Prostata vergrößert, höckerig, hart, schlecht abgrenzbar. Rest-Harn: 60 ccm. RÖ.: Knochendestraktionsherde im ram. ossis pubis, Femurkopf und -hals li. D.: Prostata-Carcinom mit Knochenmetastasen.	Klinikeinweisung
		5 mg Diäthylstilb-östrol (15 Tage lang)	Milderung der Schmerzen, Prostata verkleinert sich etwas, Verminderung der Miktionsbeschwerden.	
30.9.48	30	2 mg Diäthylstilb-östrol		Entlassg.
30.10.48	60	100 mg Diäthylstilb-östrol in Preßlingen. 8 weitere Preßlinge. (je 100 mg)	Schmerzen fast verschwunden. Rektal unveränderter Befund. RÖ.-Befund etwas gebessert. Prostatatumor kleiner u. weicher. Feminisierung des Patienten. Vergrößerung der Brüste mit schmerzhaftem Spannungsgefühl.	
Feb. 50	545	500 mg Diäthylstilb-östrol. Endoskopische Resektion d. collic. seminalis	Schmerzen in li. Hüfte. Pollakisurie, Dysurie, Urinstrahl schwach. <u>Rektaluntersuchung</u> : Prostata wieder vergrößert. Rest-Harn: 300 ccm. RÖ.: Unverändert. Zystoskopisch: Höckrige Erhebung des collic. seminalis. Besserung der Miktionsbeschwerden.	Einweisung
11.3.50	556	1 mg Diäthylstilb-östrol tägl. " " "		Entlassg.
Aug. 50	706	Summe: 1745 mg	In beiden Brüsten ein harter Tumor tastbar, nicht schmerzhaft.	
Okt. 50	766	" " " " " " " " "	Große Schwäche, starker Gewichtsverlust, völlige Appetitlosigkeit, andauernde Schmerzen in li. Hüfte und rechter Schulter.	Einweisung

		" " "	Rektaluntersuchung: Prostata hart und unregelmäßig.
		" " "	Rö.: Fortschreiten der destruktiven Prozesse in Os Pubis, Femurkopf- u. -hals li. Weitere Destruktionsherde in Scapula und oberem Drittel des Humerus rechts.
		" " "	Brüste: beträchtlich vergrößert.
		" " "	Bei Palpation in beiden Brüsten multiple, harte, verschieden große Knoten, die etwas mit der Unterlage verwachsen sind.
		" " "	Hist.: Solides Carcinom der Mamma.
		Biopsie eines Knotens	
		" " "	
Dez.51	1191	Summe:	Exitus
		1895 mg	
Autopsie: Nicht möglich. Autor hält Mamma-Carcinom für Primärtumor.			

15.) 1953 KELLER 53-jähriger Patient

1.1.50	(1)		Beginn der prostatistischen Erscheinungen.	
12.6.50	1	Dauerkatheter bis 10.7.50	Prostata-Untersuchung: Drüse uneben, derb; im li. Prostatalappen ein derber, druckempfindlicher Knoten. Kompl. Harnverhaltung.	Beginn der Behandlung. F.A.: Keine Krebserkrankg.
15.6.50	3	50 mg Cyren-A-Implantation. Kastration		
22.7.50	40		Untersuchung der Prostata: Flacher geworden.	
28.7.50	46		Restharn: 10 ccm. Befinden gut.	Entlassg. auf eigenen Wunsch. Erscheint nicht regelmäßig zur Kontrolle.
4.12.50	139)	je 25 mg		
18.2.51	248)	Cyren A	Befinden gut.	
5.4.51	294)	(= 75 mg)		
1.6.51			Gynäkomastie.	

30.7.51	410	25 mg Cyren A	Beginnende Kachexie.
6.8.51	417	50 mg Cyren A	Rö.: Knochenmetastasen in Becken u. Rippen
26.2.52	621	Probeexzision aus beiden Mammae Total: 200 mg Cyren A	Harte Mammatumoren in beiden Mammae. Beide Mammae flach, faustgroß steinhart; nicht druckempfindlich, gegen die Unterlage verschieblich. Haut darüber gerade noch beweglich. In der linken Achsel 2 große indolente Drüsen. Hinter dem Sterno-cleidomastoideus beiderseits multiple, vergrößerte, indolente Lymphknoten. Rö.: Fortgeschrittene Knochenmetastasen Path. Hist.: Carcinoma solidum
15.4.52	678 (841)		Exitus

Autopsie: Wurde nicht durchgeführt.

16.) 1953 SCHMID 63-jähriger Patient

Okt. 51	(1)		Ziehende Schmerzen in beiden Oberschenkeln und Unterbauch.	
Febr.52			Patient wird bettlägerig.	
3.4. 52	1 (186)	Östrogen- therapie	Strangurie, Gewichtsverlust und Zunahme der Schmerzen. Untersuchung: Prostata-Carcinom mit ausgedehnter Metastasenbildung in LW und Becken.	Klinik- einwei- sung
		" " "		
25.4.52	22	" " "	Gynäkomastie; diffuse Anschwellung beider Brüste. Prostata-Carcinom nimmt zeitweilig etwas an Größe ab.	
		" " "		
Aug. 52	ca 112	" " "	Lungenmetastasen	
1.10.52	170	" " "	Akute Verschlimmerung, hochgradige Verschlechterung des Zustandes.	Klinik- einwei- sung nach kurzem häusl. Au- enthalt
		" " "		
7.10.52	177	Total: 550 mg Stilb- östrol	Kleinknotige Verhärtungen in beiden diffus angeschwollenen Mammae, die für ein beiderseitiges Mamma-Carcinom gehalten werden. Metastasen in den supraclavicul. Lymphknoten	

20.10.52	190 (375)	Exitus
----------	--------------	--------

Autopsie: Nußgroßes, scirröhöses, auf Harnblase diffus übergreifendes Prostata-Carcinom mit ausgedehnter osteoplastischer Metastasenbildung in allen Wirbelkörpern, der 1., 5. und 6. Rippe rechts, in beiden Pleuren, Nebennieren und den lumbalen, supraclaviculären und axillären Lymphknoten. Path.Hist.: Großzelliges, solides, zum Teil drüsen-imitierendes, streckenweise scirröhöses Prostata-Carcinom.

Mamma: Beide Mammæ makroskopisch kleinapfelgroß mit vergrößerten, hyperpigmentierten Warzenhöfen. Am Schnitt mehrere bis bohngroße, zum Teil voneinander getrennte, zentral zumeist gelblich nekrotische Knoten, vorwiegend in der Umgebung der Mamille.

Path.Hist.: In beiden Mammæ teils solides, teils scirröhöses Carcinom. Keine morphologischen Unterschiede zwischen Prostata-Carcinom und Mamma-Carcinom: deshalb Mamma-Carcinome als metastatische Krebsansiedlungen des Prostata-Carcinoms definiert. Bestätigung durch Saure-Phosphatase-Test.

17.) 1955/56 MICKE 72-jähriger Patient

	9 Einzeldosen zu 50 mg Cyren A	Prostata-Carcinom, das 2 Jahre-lang mit Östrogenen behandelt wird.
730	Total: 450 mg	Exitus

Autopsie: In der Brustdrüse ausgedehntes Carcinom-Gewebe in nestförmiger Anordnung.

Diagnose: (Annahme): Primärtumor in der Mamma, der durch Cyrenbehandlung entstanden ist.

18.) 1956 SCHWEINGRUBER 65-jähriger Patient

	Elektroresektion d. Prostata	Schmerzen in den Extremitäten, Schultern und Kreuz. <u>Rektaluntersuchung:</u> Mittelgroße Prostata, nach rechts nicht scharf abgegrenzt. Path.Hist.: Adeno-Carcinom der Prostata.	F.A.: Mutter an Unterleibskrebs gestorben.
	5 mg Ovocyclin täglich (4 Tage lang); einmal 10 mg i.m.		
4 Monate später		Rö.: Osteoplastische Metastasen im rechten Os ischii, im linken Os ilium, Ileosacralgegend. Gutes Befinden.	Entlassung

		912,50 mg Stilböstrol (8 Monate- lang)	Hausärztliche Behandlung. Im Ver- laufe dieser Behandlung Schwellung und Verhärtung beider Brüste.	
Bis 1 Jahr vor dem Tod		115,20 mg Stilböstrol		
1/2 Jahr vor dem Tod		Total: 1027,70 mg Stilböstrol	Kachektischer Zustand. Lymphknoten- metastasen in der Inguinalgegend. <u>Rö.:</u> Knochenmetastasen Brüste hart - Verdacht auf Carcinom.	
			Exitus	

Autopsie: Prostata zeigt einen drüsig gebauten, kleinzelligen Tumor, der in das Innere der Blase eingewachsen ist.

Brüste: Enthalten je einen pflaumengroßen, derben Knoten, der gegen die Haut hin verschieblich ist.

Die Ähnlichkeit des Mamma-Carcinoms mit dem Prostata-Carcinom läßt auf Metastasen schließen.

Metastasen in WS, Leber, gastrischen, inguinalen, mesostenialen und bronchialen Lymphknoten. Alle zeigen denselben Tumortypus.

19.) 1956 CORRADO 70-jähriger Patient

Juli 54			Miktionsbeschwerden, Abmagerung.	
Sept. 54	1	0,15 mg E- ticyclin täglich. Dauerkathe- ter.	Akute Harnretention. <u>D.:</u> Prostata-Carcinom.	Ambulan
19.12.54	90	0,2 mg Eti- cyclin. An- tibiotika.	Prostata auffallend vergrößert, hart, mit Umgebung verwachsen. Keine Lymphknoten tastbar. Rest-Harn: 400 ccm, trübe, enthält Eiter und Blut. Schmerzhafte Gynäkomastie.	Klinike weisung
		Absetzen der Thera- pie.		
13.1.55	114	Bilaterale Orchiekto- mie.		
29.1.55	130	0,15 mg E- ticyclin täglich		Entlass

28.6.55	280	Total: 40,8 mg E- ticyclin	Patient klagt über Muskel- und polyartritisches Schmerzen. Untersuchung: Prostata kleiner ge- worden, aber immer noch hart. Kein Restharn, Urin klar. Brust: Linke Mamma vergrößert, spontan und auf Druck schmerzhaft, stark pigmentierter Warzenhof, Brustwarze fixiert. Keine Ulzera- tion. Palpation: Im unteren medialen Quadranten ein nußgroßer Knoten, der mit Umgebung verwachsen er- scheint. Keine Lymphknoten tast- bar. Rö.: Neoplastische Herde in Thorax, Becken, unteren Wirbelkörpern. Probeexzision aus linker Mamma: Diagnose: Metastasen des Prostata- Carcinoms.	Ambulant
---------	-----	----------------------------------	--	----------

20.) 1957 BENSON 63-jähriger Patient

Mai 54	(1)	Transure- thrale Re- sektion der Prosta- ta	Miktionsbeschwerden, Pollakisurie, seit 2 Monaten. Rektaluntersuchung: Vergrößerte Prostata und Harnretention Path.Hist.: Adeno-Carcinom der Prostata. Labordaten: Hb: 6,6 gr; Rest-N: 76,3; Saure Serumphosphatase: 0,63 K.A.-E. Rö.: Keine Metastasen in Knochen und Lunge	
15.5.54	1 (15)	100 mg Diä- thylstilb- östrol täglich		
15.7.54	61	" " "		Entlas- sung
16.9.54	124	(Summe: 12000 mg)	Nykturie, guter Urinstrahl. Rechte Brust geschwollen (Gynäkomastie), Prostata vergrößert, verhärtet, feinknotig. Rö.: 3 kleine Schatten in der rech- ten Lunge und verschiedene skle- rotische Gebiete in Becken und LW.	
17.3.55	306	100 mg Diä- thylstilb- östrol je- den 2. Tag	Brüste vergrößert und Areolae hy- perpigmentiert. Rö.: Diffuse, metastatische Läsio- nen im Becken, untere LW und ver- schiedenen Rippen	

15.9.55	488	" " "	Brüste schmerzhaft. Urinstrahl gut, Nykturie. Rö.: Diffuse Knoten in beiden Lungen. Diffuse multiple osteoplastische Metastasen in LW und Becken.
28.12.55	592	Summe: 44200 mg. Ablatio der Brü- ste u. einiger Lymphkno- ten der Axilla. Orchiek- tomie. 100 mg Diäthyl- stilb- östrol täglich	Brüste schmerzhaft und Verhärtung beider Brüste. Feste Knoten. Rechte Brust etwas größer als linke. Lymphknoten in beiden Axillen ver- größert. Prostata vergrößert, aber keine si- chernen Knoten tastbar. Saure Serumphosphatase: 1,2 K.A.-E. Rö.: Lungen diffus verdichtet. Alle Knochen des Thorax, einschließlich Scapula zeigen sklerotische Herde. Ebenso in LWS und Becken. Path.Hist. des Mammatumors: Solides Carcinom. Metastasen des Prostata- Carcinoms.
2.3.56	656	" " "	Symptome verschwunden.
5.4.56	690	" " "	Dyspnoe, Schwäche, Anorexie und häufiges Erbrechen.
12.4.56	697 (711)	Total: 50000 mg	Exitus

Autopsie: Wird nicht gestattet.

21.) 1957 GWYNNE und DAWSON 53-jähriger Patient

6.12.53	1		Akute Harnretention. Vor einem Monat Beginn der Miktionsbeschwerden. Untersuchung: Beide Seitenlappen der Prostata mäßig vergrößert. Harte, unregelmäßige Zone am oberen Pol des rechten Lappens.	Einweisung
9.12.53	3	30 mg Stilböstr. Transure- thrale Prostata- resektion	Hist.: Benigne Hyperplasie. Saure Serumphosphatase: 9,8 E. Rö.: Keine Zeichen von Metastasen.	
19.12.53	13	6 mg Stilb- östrol täglich		Entlassung
10.1.54	34	Absetzen der The- rapie		

Aug. 54	244	6 mg Stilb- östrom täglich	Beim Heben plötzlicher starker Schmerz in der linken Hüfte. Rö.: Pathologische Fraktur durch das linke Acetabulum. Verdacht auf metastatische Ursache. Sonst keine Metastasen feststellbar. <u>Rektaluntersuchung:</u> Harte, vergrößerte Prostata, besonders auf der rechten Seite. Saure Serumphosphatase: 99,7 E.	
Nov. 54		Summe: 1686 mg Stilb- östrom		Entlassung
März 55	454	Röntgentherapie	Heftige Schmerzen in WS und Becken. Rö.: Metastasen in der unteren BWS.	
13.4.55	484	Bilaterale Orchiektomie und Cortison		
18.5.55	519		Exitus	

Autopsie: Prostata leicht vergrößert, knotig, gut abgrenzbar.
Hist.: Schwach differenziertes Rundzell-Carcinom. Die Kapsel war in keinem Schnitt infiltriert.
Metastasen in Leber, Milz, BWS und LWS, Beckenknochen.
Rechte Brust: Enthielt eine harte, gut umschriebene Masse von 3,5 cm Ø.
Hist.: Ausgedehnte Infiltration des Brustgewebes durch unregelmäßige Knoten kleiner neoplastischer, runder Zellen.
Autor hält das Neoplasma für einen Primärtumor der Mamma.

22.) 1959 MOULTON 80-jähriger Patient

1953	1	15 mg Stilb- östrom täg- lich	Zunehmende Miktionsbeschwerden, Pollakisurie, Nykturie. <u>Rektaluntersuchung:</u> Große, knotige, steinharte Prostata. Rö.: Keine Metastasen. Saure Serumphosphatase: 3,5 E. (normal: 1 - 3 E.) D.: Prostata-Carcinom	Klinikeinweisung
	21	3 mg Stilb- östrom täg- lich	Patient ist symptomfrei.	
Sept. 56	1116	Transurethrale Prostatasektion. Bilaterale Orchiektomie. 30 mg Stilböstrom tägl.	Harnbeschwerden. Histologie des Prostatagewebes: in jedem Schnitt karzinomatöses Gewebe.	Klinikeinweisung

Juli 57	1416	30 mg Stilb- östrol täg- lich	Beide Brüste beginnen sich zu ver- größern und zu schmerzen. Rechte Brust wird wieder normal, in der linken bleiben kleine Knoten tast- bar.	
18.1.58	1596	3 mg Stilb- östrol täg- lich	Hämaturie. Rektaluntersuchung: Prostata hat an Größe zugenommen. Saure Serumphosphatase: 2,5 E. Alkalische Serumphosphatase: 12 E (normal: 5 - 10 E.)	Klinik- einwei- sung
28.1.58	1606	Summe: 5133 mg Stilböstrol	Ein schmerzhafter, harter und un- regelmäßiger Knoten in der linken Brust: Größe 8x3x4 cm. Mit Haut, aber nicht mit darunterliegendem Gewebe verwachsen. Brustwarze re- trahiert. Rechte Brust auch ver- größert, aber weich, enthält meh- rere bewegliche, nicht schmerzhaft- e Knoten. Linke Achsel: Harte, bewegliche Lymphknoten. Rechte Achsel: frei. Rö.: metastasen-verdächtige Zonen in Becken und Rippen.	
14.2.58	1623		Einfache Mastektomie.	
13.3.58	1650		Exitus	
Autopsie: Beide Brüste, Leber, Lungen, abdominale Lymphknoten, rechte und linke Achsellymphknoten enthalten Gewebe eines schwach differenzier- ten Adeno-Carcinoms von der gleichen Art wie das Prostata-Carcinom. Mamma-Carcinom ist Metastase des Prostata-Carcinoms.				

23.) 1962 CAMPBELL, CUMMINS u.a. 78-jähriger Patient

Apr. 54	1	5 mg Stilb- östrol täg- lich " " " " " "	Dysurie, Harnträufeln und Mik- tionsbeschwerden. Hausarzt stellt durch Rektaluntersuchung die Dia- gnose eines Prostata-Carcinoms.	
27.7.59	1815	Total: ca. 9500 mg Stilböstrol	Akute Harnsperre. Im letzten Jahr geringer Appetit, beträchtlicher Gewichtsverlust. Untersuchung: Harte, schmerzlose, bewegliche Lymphknoten in der Ach- sel, auch in der Leisten- und Supraclaviculargegend. Brüste: Beide vergrößert, knotig, hart, beweglich, nicht schmerz- haft. Rektaluntersuchung: vergrößerte Prostata mit unbestimmten Grenzen, hart, knotig und fixiert. Saure Serumphosphatase: 1,14 Bo- dans'-E. Rö.: Osteoplastische Veränderungen	

			in allen LW, im Becken, oberen Femur, Rippen, Clavicula und Scapula.	
4.8.59	1823	Entfernung der Knoten aus beiden Brüsten und transurethrale Resektion der Prostata	Hist.: Prostata: Undifferenziertes Adeno-Carcinom. Brüste: Undifferenziertes Adeno-Carcinom in beiden Mammæ. Beide reagieren auf Saure-Serumphosphatase positiv.	
18.8.59		5 mg Stilb- öströl täglich		Entlassung

WENIGER GUT DOKUMENTIERTE FÄLLE VON MAMMA-CARCINOM NACH ÖSTROGEN-
BEHANDLUNG EINES PROSTATA-CARCINOMS

Neben diesen veröffentlichten Fällen sind noch eine kleine Anzahl mündlich übermittelter Fälle von Mamma-Carcinom nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms bekannt geworden.

So berichtet MC CLURE und HIGGINS von einer Rundfrage über das Auftreten von Mamma-Carcinomen im Gefolge einer Östrogenbehandlung des Prostata-Carcinoms bei 17 000 Urologen. Unter den 17 000 Befragungen fand sich ein einziges Mamma-Carcinom.

TWOMBLY zitiert eine persönliche Mitteilung von C. HUGGINS, der zwei Männer mit Mamma-Carcinom während der Östrogentherapie eines Prostata-Carcinoms beobachtet hat.

Er erwähnt außerdem noch D.H. SMITH, der Material eines ähnlichen Falles zu HAAGENSEN nach New York schickte.

REIMANN-HUNZIKER berichtet, daß LACASSAGNE auf der Jahresversammlung der "Schweizer Nationalliga für Krebsbekämpfung" im Herbst 1947 einen derartigen Fall erwähnt hat, den ein Urologe in Lyon 1946 vor der dortigen Medizinischen Gesellschaft referiert hat.

MAMMA-CARCINOME BEI ANDEREN CARCINOMEN NACH ÖSTROGENBEHANDLUNG

In wenigen Fällen wird die Östrogentherapie auch bei anderen Carcinomen angewendet. Auch hierbei sind Mamma-Carcinome beschrieben worden:

Im Jahre 1948 beschreibt REINHARDT ein fortgeschrittenes Carcinom der rechten Mamma bei einem 46-jährigen Mann. Die linke Seite war vollkommen normal. Eine präoperative Röntgenbestrahlung, sowie eine sich daran anschließende Behandlung mit 300 mg Cyren zeigten keine Reaktion des Tumors: aufgrund der Hormonzuführung bildete sich an der linken Brust eine Gynäkomastie. Die rechtsseitige Mamma-Amputation mit Ausräumung der Achselhöhle zeigte ein auf der Unterlage verwachsenes, in die Lymphbahnen eingebrochenes Carcinom mit Lymphknotenmetastasen. Histologisch handelte es sich um ein Carcinoma solidum scirrhosum mit intrazellulärer Verschleimung und stark infiltrierendem Wachstum in die Lymphknoten. Einen Monat später fühlte sich die linke Brust besonders hart an. Eine histologische Untersuchung enthüllte ausgedehnte Carcinom-Wucherungen vom gleichen Typ wie die des vorangegangenen rechtsseitigen Carcinoms.

Zweieinhalb Monate später trat der Tod ein an zunehmenden Metastasen. Der Autor hält es für wahrscheinlich, daß es sich bei dem zweiten Mammatumor um ein Carcinom handelt, "das auf dem Boden der Cyrengynäkomastie entstanden ist", weil eine besonders starke Fibrosis mammae dabei vorhanden war. Jedoch, so gibt er zu, kann eine Metastase nicht sicher abgelehnt werden.-

Die Metastasierung von einer Mamma in die andere wurde von den Pathologen schon längst vermutet, weil doppelseitige Mamma-Carcinome selten gleichzeitig, sondern öfter nacheinander vorkommen, aber einen Beweis dafür gab es nicht. Erst TEICHMANN gelang der Nachweis von Krebszellen in den Lymphbahnen des subkutanen Gewebes zwischen den beiden Brüsten (KAUFMANN).-

1951 berichten MC CLURE und HIGGINS den Fall eines 56 Jahre alten Patienten, bei dem nach 2-jähriger Dysurie und Nykturie durch die zystoskopische Untersuchung ein maligner Blasentumor entdeckt wurde.

Die transvesikale Elektroresektion ergab ein Übergangs-Carcinom mit schuppiger Metaplasie. Es erfolgte eine 5-monatige Röntgentherapie, an die sich eine 4-monatige Östrogentherapie anschloß. In dieser Zeit wurde eine Gesamtmenge von 1140 mg Diäthylstilböstrol und 630 mg Östradiol gegeben. 6 Wochen vor Beendigung der Therapie tritt eine Schwellung und Schmerzhaftigkeit beider Brüste auf. Nach Absetzen der Therapie verstärken sich diese Erscheinungen noch. Die Brüste vergrößern sich bis zu Zitronengröße, werden hart und schmerzempfindlich. Die Brustwarzen sind deutlich eingezogen, links mehr als rechts, aber es sind keine Achsellymphknoten tastbar. Die Röntgenuntersuchung enthüllt im Schädel Knochenmetastasen. Die Prostata ist hart, fixiert, mit breiter Basis und deutet auf ein Neoplasma, das von der Blase ausgeht, hin.

Eine Biopsie beider Brüste zeigt links und rechts das gleiche Bild: Carcinoma simplex. Die Haut der rechten Brust weist außerdem noch im Corium bösartige Neoplasmaherde auf. Histologisch scheinen sich Blasentumor und Brusttumor zuerst voneinander zu unterscheiden, doch in einer später erschienenen Anmerkung MC CLURE's erklärt er, daß sie beide nach einer nochmaligen histologischen Untersuchung gleich waren, und er das bilaterale Mamma-Carcinom als Metastase des Blasen-Carcinoms ansehe.

1952 beschreibt LIEBEGOTT den Fall eines 46-jährigen Mannes mit einem Blasen-Carcinom, das durch Probeexcision bestätigt wird. Die Prostata und ihre Umgebung sind unverändert. In einem Zeitraum von ca. 7 Monaten erhält der Patient insgesamt 677 mg synthetische Östrogene. Nach dieser Zeit tritt der Tod des Patienten durch konfluierende Bronchopneumonie ein. Die Obduktion ergibt ein Carcinom der Harnblase, das diffus in das Beckenbindegewebe vorgewachsen war. Die Prostata zeigt im rechten Seitenlappen vorwachsende Krebsstränge des Blasen-Carcinoms. Die histologische Stufenuntersuchung der beiden vergrößerten Brüste zeigt neben der Gynäkomastie, die 3 Monate nach Beginn der Behandlung entstanden war, ein bilaterales, multizentrisch entstandenes, scirrheses Mamma-Carcinom. In den Körpern der Lendenwirbel befinden sich osteoplastische Krebsmetastasen.-

TABELLARISCHE AUFSCHLÜSSELUNG DER 23 MAMMA-CARCINOM-FÄLLE NACH

ÖSTROGENBEHANDLUNG

Autor	Al- ter	Östrogen- menge in mg bis zum Mam- ma-Car- cinom	Tages- durch- schn.- Östro- genmen- ge in mg	Behand- lungs- tage bis zur Gynäko- mastie	Behand- lungs- tage bis zum Mamma- Carcin- om	Behand- lungs- tage bis Exitus	Behand- lungs- tage v. Gyn.bis Mamma- Carcin- om	Zahl Tage Mamma Ca bi Exitus
1 DARGET	?	?	?	?	-	-	?	-
2 SEAMAN	62	?	?	?	?	1280	?	?
3 ABRAMSON	51	492	1,14	272	436	530	164	94
4 LIEBEGOTT	66	270	0,74	15	270	-	255	-
5 GARDINI	60	350	1,04	274	335	431	61	96
6 ENTZ	49	700	1,55	42	449	486	407	37
7 HOWARD und GROSJEAN	71	120	0,1	984	1206	1623	222	417
8 CORBETT und ABRAHAMS	65	2608	1,68	35	1487	1778	1452	291
9 SCHLAGHECKEN	63	50	0,83	?	60	60	?	0
10 CLAISSE und DAYMAS	70	1360	46,88	-	29	38	-	11
11 CAMPBELL und CUMMINS	69	2874	2,71	?	1030	1056	?	26
12 GRAVES und HARRIS	78	4400	6,22	?	682	-	?	-
13 JACOBSEN	70	5500	9,07	?	606	606	?	0
14 GIBBA	47	1745	2,47	60	706	1191	646	485
15 KELLER	53	200	0,32	350	621	678	271	57
16 SCHMID	63	550	3,1	22	177	190	155	13
17 MICKE	72	450	0,6	?	730	730	?	0
18 SCHWEINGRUBER	65	1027	?	?	?	?	?	?
19 CORRADO	70	41	0,14	100	280	-	180	-
20 BENSON	63	44200	7,46	124	592	697	468	105
21 GWYNNE und DAWSON	53	1686	3,24	?	519	519	?	0
22 MOULTON	80	5133	3,2	1416	1606	1650	190	44
23 CAMPBELL, CUMMINS u.a.	78	9500	5,2	?	1815	-	?	-

	Überlebenszeit von der Diagnose d. Prostata-Ca's an	Behandlungstage bis zum Auftreten von Knochenmetast.	Histol. Sicherung d. Diagn. d. Prostata-Carcinoms	Vergleich von Prostata-Carcinoma-Mamma-Ca	Histol. Diagn. des Prostata-Carcinoms	Mamma-Carcinom						Saure Serumphosphatase
						Histol. Diagnose	Lokalisation li re bds			Ursprung Met. Prim.		
1	-	?	-	-	-	atyp. alveoläres Epitheliom	+	+	+	?	?	-
2	1314	1	-	-	?	?	+	-	-	?	?	-
3	530	1	-	+	?	?	?	?	?	-	+	-
4	-	-	-	-	?	teils solid, teils drüsig	+	-	-	?	?	-
5	826	?	-	+	?	?	+	-	-	+	-	-
6	486	1	-	-	?	?	?	+	?	?	?	-
7	1623	1	-	+	Schuppige Metaplasie	Carcinoma scirrhosum	+	+	+	?	?	-
8	1778	1	-	+	Adeno-Ca	Adeno-Ca	+	+	+	+	-	-
9	?	1	?	-	Solides Ca	?	-	+	-	?	?	-
0	58	-	-	+	?	?	-	+	-	?	?	-
1	1084	547	+	+	Undiff. Ca	Undiff. Adeno-Ca	+	+	+	+	-	+
2	-	-	+	+	Schlecht diff. Ca.	Adeno-Ca	+	-	-	-	+	-
3	606	?	-	+	atypisches Epithel-Ca	?	+	+	+	-	+	-
4	1191	1	-	-	-	solides Ca	+	+	+	?	?	-
5	841	417	-	-	?	solides Ca	+	+	+	?	?	-
6	375	1	-	+	solides z.T. scirrhöses Ca	teils solides teils scirrh. Ca	+	+	+	+	-	+
7	730	?	?	-	?	?	+	(+)	-	?	?	-
8	?	?	+	+	Kleinzell. Tumor	Kleinzell. Tumor	+	+	+	+	-	-
9	-	280	-	-	-	Ca.	+	-	-	?	?	-
0	711	124	+	+	Adeno-Ca	solides Ca	+	+	+	+	-	-
1	519	244	+	+	Rundzell-Ca	Ca	-	+	-	-	+	-
2	1650	1606	+	+	Adeno-Ca	Adeno-Ca	+	+	+	+	-	-
3	-	?	+	+	Adeno-Ca	Adeno-Ca	+	+	+	+	-	+

Mamma-Carcinom				Ach-	sonstige Metastasen	Fa-	Au-
Ver- wach- sung mit Haut	War- zen- re- trak- tion	Ulze- rati- on	sel- me- ta- sta- sen			mili- ena- nam- nese	to- psie
1	-	-	-	+	?	?	-
2	?	?	?	?	LWS, Becken	?	-
3	+	-	-	+	Leber, 4. Rippe, peripankreatische u. peridu- odenale Knoten Milz	-	+
4	-	-	-	+	Kieferwinkel	?	-
5	?	+	-	+	Becken, 12. BW, 5. LW, Sacrum, Humerus, Lymph- knoten in regio submand. und andere Lymph- knoten	?	+
6	?	?	-	+	?	-	-
7	+	-	-	-	Rippen, Mesenterium, rechter Ureter, Leber, Gallenwege, Pankreas, Milz, Nebennieren	?	+
8	?	?	-	+	Lungen, Pleura, Gehirn, li. Niere, Nebennieren Leber, Skelett, Lymphknoten	?	+
9	?	?	-	?	retroperitoneale Lymphknoten, Nebennieren, Leber, Pleura, Lungen, WS, Becken, Rippen, Un- terkiefer	?	+
10	+	-	+	+	Lymphknoten, Lungen	?	+
11	?	-	-	-	Nebennieren, Haut, Herz, Lungen, Leber, Epi- didymidis	?	+
12	?	?	-	+	-	?	-
13	?	?	-	?	WS, Leber, Lungen	?	+
14	-	-	-	?	?	-	-
15	-	?	-	+	Becken, Rippen	-	-
16	?	?	-	+	Nebennieren, lumb. supraclav. Lymphknoten, Wirbelkörper, Rippen, Pleura	?	+
17	?	?	-	?	?	?	+
18	-	?	-	?	Leber, inguinale, gastr., mesosteniale, bron- chiale Lymphknoten, WS	+	+
19	-	-	-	-	?	-	-
20	?	?	-	+	Lymphknoten, Hoden	?	-
21	-	-	-	?	Leber, Milz	?	+
22	+	+	-	+	Lymphknoten, Leber, Lunge	?	+
23	-	-	-	+	?	?	-

AUSWERTUNG DER LITERATUR

a) Allgemein

Wegen der Seltenheit des Mamma-Carcinoms nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms ist es natürlich unmöglich, eine sichere Statistik zu erheben. Doch soll im Folgenden versucht werden, statistikähnliche Betrachtungen anzustellen unter Berücksichtigung

1. der Östrogenwirkung auf die Mamma bei Tier und Mensch
2. der spontanen Gynäkomastie und
3. des spontanen Mamma-Carcinoms beim Mann,
4. der multiplen Carcinome

Bemerkungen zur Statistik

Da wir bei den Untersuchungen auch die zeitlichen Zusammenhänge darstellen wollten, benötigten wir genaue Daten. Wo diese fehlten, mußte der Fall aus den Untersuchungen über zeitliche Zusammenhänge ausgeklammert werden. Wo nur eine Monatsangabe, z.B. Juli 1945, bei sonst genauen Daten angegeben war, haben wir 1. Juli 1945 gerechnet; war Ende August angegeben, nahmen wir 1. Sept. an. Bei der Angabe "einige Wochen" nahmen wir 3 Wochen an. Unter Behandlungszeit ist immer die Östrogenbehandlungszeit gemeint. Für den Zeitpunkt des Auftretens der Gynäkomastie haben wir immer das Datum verwendet, an dem die Gynäkomastie zum erstenmal erwähnt wird. Ob es mit dem wirklichen Erscheinungsdatum identisch ist, ist unsicher, sogar unwahrscheinlich.

Die histologische Diagnose des Prostata-Carcinoms vor Beginn der Hormontherapie wurde bei den 23 Fällen in nur 4 Fällen gestellt (11; 17; 18; 21). Bei 3 Fällen wurde sie während der Behandlung gestellt (12; 22; 23). Zur Feststellung des Ursprungs des Mamma-Carcinoms auf histologischer Basis muß man sowohl Gewebe vom Prostata-Carcinom als auch vom Mamma-Carcinom haben, um beide miteinander vergleichen zu können. Dies ist bei 14 Fällen geschehen (3;5;7;8;10;11;12;13;16;18;20;21;22;23). Davon wurde das Mamma-Carcinom in 8 Fällen als metastatisch angesprochen (5;8;11;16;18;20;

22;23), 11,16 und 23 wurden mit dem Phosphatasetest bestätigt. Als primär wurden 4 Fälle bezeichnet (3;12;13;21), wobei der Autor des vorletzten Falles auch eine Metastase in Betracht zog. Bei 2 Fällen (7;15) ist kein Ursprung genannt worden.

Vergleicht man den Ursprung der Mamma-Carcinome mit ihrer Lokalisation, so fällt auf, daß hauptsächlich diejenigen, die als Metastasen bezeichnet wurden, beidseitig auftraten (8;11;16;18;20;22;23), während von den 4 primären Mamma-Carcinomen sich nur Fall 13 als doppelseitig zeigte. Von allen 23 Fällen hatten 9 schon vom ersten Behandlungstag an Knochenmetastasen (2;3;6;7;8;9;14;16;18), 10 bekamen sie später (1;5;11;13;15;20;19;21;22;23), 2 blieben frei von Knochenmetastasen (10;12). Bei 2 fehlten darüber Angaben (4;17). Von den übrigen Metastasen sitzen die meisten in den Lymphknoten (3;5;8;9;10;16;18;20;22), in der Leber (3;7;8;9;11;13;18;21;22;), in der Lunge (8;9;10;11;13;22), in der Nebenniere (5;7;8;9;11;16), in der Pleura (8;9;16), in der Unterkiefergegend (4;5;9;), in der Milz (3;7;21) und in der Niere (7;8). Autopsie ist in 13 Fällen gemacht worden (3;5;7;8;9;10;11;13;16;17;18;21;22).

Von den 23 beschriebenen Literaturfällen wiesen 16 (2;3;5;6;7;8;10;11;13;14;15 ;16;17;20;21;22) eine Angabe über die Zeit von der Diagnose des Prostata-Carcinoms bis zum Exitus auf: die beiden Extremwerte sind: 58 Tage (10) und 4 Jahre, 10 Monate, 18 Tage (8).

Durchschnitt: 2,4 Jahre. BUMPUS hat in einer Studie über 1000 Prostata-Carcinome, die zu einer Zeit behandelt wurden, als es noch keine Hormontherapie gab, einen Durchschnittswert der Überlebenszeit von der Diagnose bis zum Exitus von 9 Monaten errechnet. Die 5-Jahresüberlebenszeit von 504 unbehandelten Prostata-Carcinomen beträgt bei NESBIT und BAUM 9,1 %. Dies zeigt, daß die Hormontherapie eine Lebensverlängerung des Prostata-Carcinom-Kranken bewirkt, was eine gewisse Bedeutung für das Auftreten von Mamma-Carcinomen hat, wie wir später sehen werden. Daß die Lebenszeit des Prostata-Carcinom-Kranken mit Mamma-Carcinom sich nicht wesentlich von der Prostata-Carcinom-Kranker ohne Mamma-Carcinom unterscheidet, zeigt eine Angabe von HERTKENS, der einen Wert von 23 Monaten nennt und REYNOLDS und Mitarbeiter sprechen von 33,8 Monaten bei

ihren 104 Patienten. Die 5-Jahresüberlebenszeit von 115 mit Diäthylstilböstrol behandelten Prostata-Carcinom-Kranken beträgt bei NESBIT und BAUM 18,3 %. (Von den 23 Fällen von Prostata-Carcinom mit Mamma-Carcinom, bei denen eine Überlebenszeit angegeben war, erreichte nur einer die 5-Jahresgrenze).

Die Behandlungsdauer des Prostata-Carcinoms bis zum Auftreten des Mamma-Carcinoms war bei 20 Fällen angeführt. Sie ist außerordentlich unterschiedlich; sie reicht von 29 Tagen bis 5 Jahre mit einem Maximum zwischen dem 1. und dem 2. Jahr. Durchschnitt: 1,86 Jahre. Es besteht jedoch ein auffallender Zusammenhang zwischen der Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Auftreten des Mamma-Carcinoms und der Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Exitus: d.h., bei frühem Auftreten des Mamma-Carcinoms trat auch ein früher Exitus auf, bei späterem Auftreten des Mamma-Carcinoms ein späterer Exitus. (Siehe Tabelle)

Behandlungszeit bis Exitus	Behandlungszeit bis Mamma-Carcinom	Fall
58 Tage	29 Tage	10
190 Tage	177 Tage	16
486 Tage	449 Tage	6
489 Tage	395 Tage	3
519 Tage	519 Tage	21
606 Tage	606 Tage	13
678 Tage	621 Tage	15
697 Tage	592 Tage	20
730 Tage	730 Tage	17
1623 Tage	1206 Tage	7
1698 Tage	1407 Tage	8

Das deutet darauf hin, daß das Mamma-Carcinom erst bei fortgeschrittenem Prostata-Carcinom aufzutreten pflegt, d.h. in der

Nähe des Todes. Bei 4 Fällen wurde das Mamma-Carcinom erst bei der Autopsie entdeckt (9;13;17;21). In 5 Fällen lebte der Patient bei der Abfassung des entsprechenden Referates noch (1;4;12;19;23). Wahrscheinlich würde die Zahl der Mamma-Carcinome nach Östrogenbehandlung des Prostata-Carcinoms größer werden, wenn - wie LIEBEGOTT es vorgeschlagen hat - jeder Prostata-Carcinom-Kranke, der mit Östrogen behandelt wurde, einer Autopsie unterzogen würde.

Die Familienanamnese wird in den meisten Fällen nicht erwähnt, in einem Fall (18) ist sie positiv und in 5 anderen negativ (3; 6;14;15;19).

b) in Bezug zur Östrogentherapie

Um die Rolle, die die Östrogene bei der Entstehung des Mamma-Carcinoms nach Behandlung eines Prostata-Carcinoms spielen, zu untersuchen, muß man ihre Eigenschaften und ihre Wirkungsweise bei der experimentellen Mamma-Carcinom-Erzeugung bei weiblichen Tieren kennen.

CORI, LOEB und MURRAY konnten durch Kastration brustkrebsbelasteter Mäuseweibchen ein Herabsinken der Tumorräte erreichen. Der Ausfall des Follikelhormons bewirkte also eine Verminderung der Mamma-Carcinome. MURRAY machte den Gegenversuch: kastrierten Männchen wurden die Ovarien der tumorbelasteten Schwestertiere eingepflanzt, und es trat eine große Anzahl von Mamma-Carcinomen auf: die Tumorräte stieg von normal 0,39 % auf 18,09 %.

LACASSAGNE behandelte die Männchen eines Mäusestammes, der zu 72 % an weiblichem Brustkrebs erkrankt, mit Östrogenen. Ergebnis: Alle Männchen zeigen zwischen dem 4. und 7. Monat Krebsherde in ihren hypertrophierten Brüsten. Bei einem Stamm, dessen Weibchen nur zu 2 % an Mamma-Carcinom erkrankten, werden die Männchen einer Östrogenbehandlung unterzogen. Nach 8 Monaten ist noch kein Mamma-Carcinom festzustellen, während bei dem vorgenannten Stamm zu dieser Zeit schon alle Tiere an Adeno-Carcinom zugrundegegangen waren. Doch im 9. Monat treten die ersten Carcinome auf,

und bis zum 12. und 13. Monat sind alle Tiere an Carcinomen gestorben.

Nicht-tumorbelastete Mäusestämme unterzog LACASSAGNE der gleichen Östrogenbehandlung, und hier erkrankten von 20 Tieren, die mehr als 6 Monate überlebt hatten, kein einziges an Mamma-Carcinom.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die hormonelle Stimulation der Brust eine Voraussetzung für ein Mamma-Carcinom sowohl bei weiblichen, als auch bei männlichen Tieren ist. Durch die Wirkung der Östrogene (sowohl der natürlichen, als auch der Stilböstrol-Präparate) kommt es zu einer diffusen Hyperplasie in der weiblichen Mamma und in der männlichen zu einer Hyperplasie der rudimentären Brustdrüse in Form der Gynäkomastie (BÜCHNER). Diese Wirkung der Östrogenen Hormone ist bei allen Mäusestämmen vorhanden, unabhängig von ihrer erbmäßig bedingten Tumoranfälligkeit. Brustkrebs entwickelt sich jedoch nur bei tumorbelasteten Stämmen und zwar "in einem für diesen belasteten Stamm kennzeichnenden Prozentsatz (Tumorrates)" (BUTENANDT).

Bei unphysiologisch hoher Dosierung der Östrogene kommt es zu einer "zeitlichen Vorverlegung der Tumormanifestierung und einer als Folge dieser Vorverlegung verständlichen Erhöhung der Tumorrates" (BUTENANDT). Die Grenzen dieser Reaktion liegen durch die Erbanlage fest und können auch durch noch so hohe Dosierung nicht überschritten werden. Zur Erzielung dieser Reaktion muß jedoch eine Reizschwelle der Dosierung erreicht werden. Bei BUTENANDT's Versuchen lag sie bei 30 Gamma Östronbenzoat. Niedrigere Dosen lösten keine Reaktion aus.

Die Ansicht K.H.BAUER's, daß zwischen den natürlichen Östrogenen und den Stilböstrol-Präparaten Unterschiede in der Wirkung und in ihrer Beziehung zum Mamma-Carcinom bestehen, wird von BUTENANDT aufgrund der Versuche von KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA nicht geteilt. K.H.BAUER bezieht die Mehrzahl der Mamma-Carcinome bei Östrogen-behandelten Prostata-Carcinom-Trägern ursächlich auf die Anwendung von Stilböstrol-Präparaten. Demgegenüber stehen die Ergebnisse obengenannter Versuche, daß

das Stilböstrol hinsichtlich seiner Beziehung zum Mamma-Carcinom völlig den natürlichen Hormonen entspricht.

Ein weiterer Faktor, der bei der Entstehung eines Mamma-Carcinoms bei Mäusen von Bedeutung ist, ist der von BITTNER entdeckte Milchfaktor, ohne dessen Vorhandensein kein Mamma-Carcinom bei Mäusen entsteht. Bei Menschen ist er nicht vorhanden. LACASSAGNE konnte nachweisen, daß der hormonale Einfluß wichtiger als der des Milchfaktors ist: bei Mäusemännchen und ovariectomierten Weibchen konnte sich der Milchfaktor allein nicht auswirken. Bei weiblichen und männlichen Mäusen ohne Milchfaktor (bei Männchen injizierte er Östron) konnte LACASSAGNE aber mit Methylcholantren Mamma-Carcinome erzeugen.

Die obigen Ergebnisse bezüglich der Mamma-Carcinom-Entstehung bei Behandlung mit Follikelhormon wurden von KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA in umfangreichen Versuchen bestätigt. Somit kann man das Follikelhormon nicht als kanzerogen bezeichnen, sondern als "bedingt kanzerogen" (BUTENANDT).

Das Follikelhormon unterscheidet sich wesentlich von einem kanzerogenen Wasserstoff, bei dem nämlich ohne bestehende Disposition ein Carcinom erzeugt werden kann (BÜNGELER und DONTENWILL). Das Follikelhormon ist nicht in der Lage, "den Initialvorgang der Karzinogenese" hervorzurufen, es bewirkt lediglich ein zeitlich früheres Auftreten der durch Kanzerogene ausgelösten Mamma-Carcinome (DONTENWILL).

Die Wirkung des Follikelhormons ist hormonal: es kommt durch eine verstärkte Wachstumsbeeinflussung zu einer Mamma-Hyperplasie, die deshalb zu einer malignen Entartung neigt, weil in einem stark proliferierenden System endogene karzinogene Noxen leichter angreifen können. Der hormonellen Stimulierung kommt nur die Bedeutung eines "Realisationsfaktors" oder eines cokarzinogenen Effektes zu (BÜNGELER und DONTENWILL).

Von übergeordneter Funktion bei diesem Mechanismus ist die Hypophyse. LACASSAGNE wies dies mit folgendem Versuch nach: durch Östrogeninjektion rief er bei Mäusen eine zystische Mamma-Hyper-

trophie hervor. Dann wurden die Mäuse hypophysektomiert unter Fortführung der Östrogengaben. Es bildete sich die Mamma zurück. War aber schon ein Carcinom erschienen, hatte die Hypophysektomie keinen Einfluß mehr darauf. Die Erkenntnis, daß für die Entwicklung der Mamma die Sekretion der Hypophyse notwendig ist, war schon seit SELEYE, COLLIP und THOMPSEN bekannt.

Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen Mamma-Carcinom der Frau und Follikelhormon sind schon lange bekannt: Schon im Jahre 1889 nahm SCHINZINGER die Kastration der Frau im Rahmen der Mamma-Carcinom-Bekämpfung vor (BUTENANDT). Auch andere pflegten diese Therapie, so BEATSON, BOYD und LELL, mit gutem Erfolg. Frauen, bei denen die Eierstöcke ausgeschaltet sind, werden nur zu 10 % von Brustkrebs befallen gegenüber ihren Vergleichsfällen (K.H.BAUER; HUGGINS; GLEICHMANN). Während der Schwangerschaft steigt der Östrogenspiegel ständig an. Demzufolge ist der Brustkrebs gravider Frauen bösartiger und fast immer tödlich (K.H.BAUER; MEYER-LAACK). Im Klimakterium steigt infolge endokriner Dysregulation der Östrogenspiegel im Blut (BURGER und DRESCHER); gleichzeitig haben wir in dieser Lebensperiode ein gehäuftes Auftreten von Mamma-Carcinomen (GLEICHMANN; GRABITZ; ROTH; LACASSAGNE). Krebskranke Frauen, die noch menstruieren, haben geringere Lebenserwartungen als ältere Krebskranke (R. BAUER; GLEICHMANN). Die Mastopathia chronica cystica ist hormonell bedingt (K.H. BAUER; DONTENWILL).

In einigen Fällen sind bei Frauen Mamma-Carcinome nach Östrogenbehandlung beschrieben worden. Ob allerdings zwischen der Hormonbehandlung und dem Mamma-Carcinom ein ursächlicher Zusammenhang besteht, ist bei relativ hoher Häufigkeit von 2 % des spontanen Mamma-Carcinoms bei der Frau nicht festzustellen. ALLABEN und OWEN berichteten 1939 von einer 50-jährigen Frau, die circa 1 1/2 Jahre nach einer einjährigen Östrogenbehandlung mit insgesamt 27 mg (!) Östrogenen ein Mamma-Carcinom in der rechten Brust bekam. REDING beschreibt im gleichen Jahr einen Fall, bei dem als zusätzlicher Unsicherheitsfaktor die Metastasierungsmöglichkeit von einer Brustdrüse in die andere in Betracht gezogen werden muß. Eine Frau, die vor 5 Jahren wegen eines Mamma-Carcinoms der einen Seite mit Erfolg

operiert worden war, erkrankt jetzt an Krebs der anderen Brust. Die Anamnese ergibt, daß sie 8 Monate lang Follikelhormon als Tonikum genommen hatte.

1940 beschrieben AUCHINCLOSS und HAAGENSEN den Fall einer 47-jährigen Frau, die 1929 0,8 mg Östriadiol erhielt, von September 1935 bis April 1936 insgesamt 8 mg und von Januar bis Dezember 1937 71 mg. Die Gesamtmenge betrug ca. 80 mg. Im Dezember 1937 wies die linke Brust ein Mamma-Carcinom auf.

Weitere 4 Fälle von Mamma-Carcinomen nach Östrogenbehandlung bei der Frau werden von ANSPACH, PARSONS und MC CALL, LOUBEJAC und KELLOG berichtet.

Einen sehr zweifelhaften Fall beschrieb LIEBEGOTT 1952. Nach 2 1/2 Monaten einer Applikation von 4,5 ccm Ovibion bei einer 45-jährigen Frau trat ein Mamma-Carcinom auf. Ovibion enthält nach einer persönlichen Mitteilung der Herstellerfirma Klinge, München, Östrogene nur in Spuren und wirkt lediglich als Stimulans auf das Ovar.

Auch beim Mann sind 2 Fälle bekannt geworden, bei denen nach Östrogenbehandlung ohne ein anderes vorher bestehendes Carcinom ein Mamma-Carcinom aufgetreten ist:

Im Jahre 1953 beschreibt BAIERL den Fall eines 52-jährigen Patienten, der 1948 wegen eines penetrierenden Magenulcus 18 Injektionen zu je 2,5 mg Cyren B erhielt. Schon bald nach Beginn der Östrogen-therapie kam es zur Schwellung beider Brüste. Nach Abheilung des Ulcus wurde der Patient entlassen, und in der nachfolgenden Zeit ging die Schwellung der linken Brust zurück, während sie rechts bestehen blieb. In den folgenden 3 Jahren verkleinerte sich die rechte Brustschwellung etwas, wurde aber härter. Im Herbst 1951 zog sich die Schwellung zusammen und der Hausarzt verordnete Orchibion als anti-östrogene Therapie. Die Schwellung verhärtete sich weiter und die Mamille zog sich ein. Rechts waren außerdem Achsellymphknoten tastbar. Es erfolgte Ende November Einweisung ins Krankenhaus wegen Mammatumor rechts. Der Befund ergibt rechts eine vorgetriebene Brustdrüse, deren Mamille deutlich eingezogen ist, und unbeweglich auf einem darüberliegenden 5-Mark-Stück-großen, knochenharten Tumor aufsitzt, der noch auf der Pectoralfascie

zu bewegen ist. In der Achsel sind 2 vergrößerte, derbe, harte Knoten tastbar. Die Familienanamnese ergibt keine Hinweise auf Krebserkrankungen. Es erfolgte die sofortige Operation. Die pathologisch-histologische Untersuchung des Präparates ergibt ein solides, scirrhus wachsendes Mamma-Carcinom mit Metastasen in der Achselhöhle. Es erfolgte glatte Heilung. Die Nachkontrolle nach einem Jahr zeigte guten Allgemeinzustand, keine Gewichtsabnahme, keine Beschwerden, und es waren keine Lymphknoten tastbar.

Ein weiterer Fall wird von LIEBESKIND 1955 beschrieben:

Ein 64-jähriger Patient, der vor 30 Jahren wegen eines Analekzemes röntgenbestrahlt wurde und als Folgeerscheinung durch Atrophie des Hodens zeugungsunfähig geworden war, wird wegen Duodenalgeschwüren 4 Monate lang 3x täglich mit Cyren B oder Progynon behandelt. Ein halbes Jahr nach Beginn der Östrogen-therapie setzt Gynäkomastie ein. Ein Jahr später erfolgt nochmals eine Hormonbehandlung. 6 Wochen lang werden gleiche Dosen gegeben, deren Menge wie auch bei der ersten Behandlung nicht angegeben ist. Unter der Wirkung der Behandlung tritt Besserung der Beschwerden ein und eine Gewichtszunahme. Ungefähr 4 Jahre nach Beginn der Östrogen-therapie hat sich in der rechten Brust ein harter Knoten gebildet, nachdem die beiderseitige Gynäkomastie seit 3 Monaten etwas zurückgegangen war. Die Untersuchung zeigt eine doppelseitige Brustdrüsen-schwellung von 6 x 6 cm Ausmaß. Die Haut darüber ist gut verschieblich. In der rechten Brust befindet sich im oberen äußeren Quadranten ein taubenei-großer Knoten mit höckeriger Oberfläche und derber Konsistenz, gegen die Unterlage hin leidlich gut verschieblich. Es besteht kein Druckschmerz. Nach Probeex-cision und Vorbestrahlung erfolgt rechts die radikale Operation und links die Exstirpation des Drüsenkörpers. Der histologische Befund spricht rechts von einem weitgehend intrakanalikulär, bzw. intrazystisch entwickelten, in anderen Bezirken infiltrierenden Mamma-Carcinom mit rechtsseitigen Lymphknotenmetastasen. Links besteht eine Fibrosis mammae virilis.

Betrachten wir nun die 23 Mamma-Carcinom-Fälle nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms, so können wir sagen, daß die

Voraussetzung für die Entwicklung eines Mamma-Carcinoms durch die Östrogeneinwirkung auf die Mamma gegeben war. Als Zeichen der hormonalen Reaktion bildete sich die Gynäkomastie, nach der sich dann die Mamma-Carcinome bildeten. Die Beziehungen, die zwischen Gynäkomastie und Mamma-Carcinom bestehen, sollen weiter unten behandelt werden. Die Östrogenmengen, die in den einzelnen Fällen zur Gynäkomastie führten, sind äußerst unterschiedlich; ebenso existiert keine erkennbare Relation zwischen den Östrogenmengen und dem zeitlichen Auftreten der Gynäkomastie und des Mamma-Carcinoms; eine Beziehung zwischen Östrogenmenge, Exitus und der ein- oder beidseitigen Lokalisation des Mamma-Carcinoms fehlt ebenfalls. Wenn DEMING schreibt, daß nach großen Östrogengaben noch kein Brustdrüsen-Carcinom beobachtet worden sei, mit der Begründung, große Östrogendosen führten zur Atrophie des Brustdrüsenepithels, so kann man diese Feststellung nicht voll unterstützen, wenn man die Östrogenmengen der 23 Fälle betrachtet:

Östrogenmenge in mg	Zahl der Mamma-Ca- Fälle	Tagesdurchschnittsgaben in mg (Fall in Klammern)
1 - 500	8	<u>0,1</u> (7); <u>0,14</u> (19); <u>0,32</u> (15); <u>0,6</u> (17); <u>0,74</u> (4); <u>0,83</u> (9); <u>1,04</u> (5); <u>1,14</u> (3);
500 - 1000	2	<u>1,55</u> (6); <u>3,1</u> (16);
1000 - 1500	5	? (2); ? (18); <u>2,47</u> (14); <u>3,24</u> (21); <u>46,88</u> (10);
2000 - 2500	1	<u>1,68</u> (8);
2500 - 3000	1	<u>2,71</u> (11);
4000 - 4500	1	<u>6,35</u> (12);
5000 - 5500	2	<u>3,2</u> (22); <u>9,07</u> (13);
5500 - 6000	1	<u>5,2</u> (23);
44000	1	<u>74,66</u> (20);

Aus der Tabelle geht hervor, daß

- 1.) zwar das häufigste Mamma-Carcinom-Vorkommen bei niedrigen Gesamt- und niedrigeren Tagesdurchschnitts-Östrogenmengen liegt und daß ein weniger häufiges Vorkommen bei höheren Gesamt- und höheren Tagesdurchschnitts-Östrogenmengen liegt,
- 2.) aber auch bei hohen Östrogengaben Mamma-Carcinome entstehen.

Da es sich bei den 23 Patienten nicht um die Entstehung des ersten und einzigen Carcinoms handelt, sondern schon vorher ein Prostata-Carcinom bestand, erhebt sich die Frage, ob dieses Mamma-Carcinom primärer Natur oder eine Metastase des Prostata-Carcinoms ist, da beide Möglichkeiten durch die Östrogenwirkung begünstigt werden können (LIEBEGOTT; SCHWEINGRUBER).

Daß die Östrogenanwendung aber nicht unbedingt Voraussetzung für das Entstehen von Mamma-Carcinomen bei bestehenden Prostata-Carcinomen ist, zeigen einige Fälle, in denen Mamma-Carcinome und Prostata-Carcinome gemeinsam vorkommen ohne Hormonbehandlung:

- 1.) TREVES und HOLLEB erwähnen unter 146 Fällen mit gesichertem Mamma-Carcinom einen Patienten, der auch ein Carcinom der Prostata hatte, wobei keine Hormontherapie erfolgt war. Die beiden Tumoren waren zur gleichen Zeit entdeckt worden.
- 2.) HERTZ berichtet von einem unbehandelten Patienten, bei dem gleichzeitige Carcinome in Brust und Prostata entdeckt worden waren. Der Autor hielt es für eine spontane Vergesellschaftung dieser beider Tumoren.
- 3.) GUTHORN führt unter 10 Fällen von Mamma-Carcinom beim Mann einen 77-jährigen Neger mit einem Adeno-Carcinom der rechten Brust an. Es erfolgte Mastektomie und 4 Jahre später erschien ein retroorbitaler Tumor, bei harter, vergrößerter Prostata und großem Mediastinaltumor. Ein halbes Jahr später trat der Tod ein. Die Autopsie ergab ein Adeno-Carcinom der Prostata mit Metastasen in Schädel, Lungen, Nebennieren, Abdomen, Lymphknoten und Haut.
- 4.) CHARACHE berichtet von einer Prostata-Carcinom-Metastase in der Brust eines 43-jährigen Mannes. Das primäre Prostata-Carcinom wurde bei der Autopsie entdeckt neben Metastasen in

den Inguinal-, Mesenterial- und retroperitonealen Lymphknoten, in der Kapsel von Milz und Leber, in der Serosa und Muscularis des Darmes und in der Lunge.

- 5.) BUCHER und SURVER beschreiben unter 41 Brusttumoren einen Fall, der von dem behandelnden Chirurgen als Metastase eines Prostata-Carcinoms bezeichnet wurde.
- 6.) GASPARI aus Lausanne referiert auf dem Kongress der Schweizer Urologischen Gesellschaft 1948 in Lugano 3 Prostata-Carcinom-Fälle, bei denen sich nach Prostatektomie ein Mamma-Carcinom entwickelt hat. PAYSON und R. ROSH berichten von weiteren 2 Fällen.
- 7.) BAUER und ERICKSON beschreiben einen Patienten mit Klinefelter-syndrom (Gynäkomastie, Atrophie der Hoden und Azoospermie), dem im Alter von 80 Jahren ein ulzeriertes Mamma-Neoplasma rechts exzidiert wurde. Den Mammatumor hatte er vor 3 Jahren zum erstenmal bemerkt. Die Gynäkomastie des Patienten bestand seit der Pubertät und war erblich bedingt (Vater und Großvater). Sein Bruder hatte normale Brüste und starb im Alter von 63 Jahren an Prostata-Carcinom. Anderthalb Jahre nach der Mastektomie des Patienten wurde in der rechten Achsel ein Knoten von 3 cm Ø entfernt. 1 1/2 Jahre später wurden multiple, runde Verdichtungen in beiden Lungen entdeckt. Die Prostata wies zum erstenmal feste Knoten auf, die auf ein Prostata-Carcinom zurückgeführt wurden. Es erfolgte Orchiektomie und 14 Tage später Exitus an Apoplexie. Die Autopsie ergab ein malignes Neoplasma der Brust, eine maligne Metaplasie der Prostata, die sich entscheidend vom Neoplasma der Brust unterschied. In der Nebenniere fanden sich 2 verschiedene Tumoren: der eine war eine Metastase des Prostatatumors und der andere erwies sich als ein östrogenproduzierender Rindentumor. Die Lunge zeigte Metastasen des Prostatatumors. Die Autoren zitieren als Kommentar dieses Falles GROLLMANN: Nach ihm hatte das Klinefelter-Syndrom mit seinem hohen Östrogenspiegel die Entwicklung eines Prostata-Carcinoms, für das eine Disposition bestand, verzögert, konnte sie aber nicht vollständig verhindern.

b) in Bezug zur spontanen Gynäkomastie

Da bei den meisten der 23 Patienten mit Prostata-Carcinom und assoziiertem Mamma-Carcinom vor der Entstehung des Mamma-Carcinoms eine Gynäkomastie bestand, sei in Folgendem kurz die Gynäkomastie allgemein und speziell besprochen.

Bei der Gynäkomastie handelt es sich um eine Vergrößerung einer oder beider Brustdrüsen beim erwachsenen Mann durch Hypertrophie bzw. Hyperplasie aller ihrer Gewebsanteile, also des Drüsen-Parenchyms und des Fett-Bindegewebes (KAUFMANN). Viele Pathologen bezeichnen diese Erscheinung wegen des gegenüber dem Drüsen-Parenchym vermehrt gewucherten Bindegewebes mit NORDMANN als "Fibrosis mammae virilis" (BÖHMKE; SCHULTZE-JENA).

Die Fibrosis mammae virilis tritt spontan auf bei Endokrinopathien wie Hypogonadismus (z.B. bei Klinefelter-Syndrom), Testistumoren, feminisierende Nebennierenrindentumoren, Hyperthyreose, Adenohypophysentumoren u.a., aber auch bei nicht endokrin bedingten Krankheiten (Lepra, Leukämie, Bronchus-Carcinom u.a.)

(LABHART). Nach Prostatektomien sind nach CAMPANACCI auch Gynäkomastien aufgetreten, KAUFMANN erwähnt dies ebenfalls. Die Gynäkomastie kann durch verschiedene Medikamente hervorgerufen werden: Gonadotropine, Testosteron, Desoxycorticosteron, Nebennierenrinden-Totalextrakt, Digitalispräparate u.a. und ganz besonders durch Östrogene.

Die Lokalisation der Gynäkomastie ist in den meisten Fällen einseitig: Bei KUHNKE in 79 %, BORDASCH in 71 %, CAMPANACCI in 80 %, WEITZ in 85 % und WÄTJEN in 89 % der Fälle. Ein Durchschnittswert aus diesen 5 Statistiken ergibt 80,8 %.

Über die genaue Ätiologie ist noch keine Einigkeit erzielt worden. Es werden u.a. verantwortlich gemacht Störungen im Hypophysenvorderlappen und Hypophysen-Zwischenhirnsystem (CAMPANACCI; KUHNKE) einerseits und erhöhte Empfindlichkeit des Brustdrüsenparenchyms gegenüber hormonaler Stimulation andererseits (CAMPANACCI); vererbte, latente Intersexualität (MOSZKOWICZ) wird ebenfalls als Ursache in Betracht gezogen. Bei Fällen von Tumoren endokriner Organe hebt man innersekretorische Verschie-

bungen im Bereich der Sexualhormone hervor. Manche Autoren bezeichnen als auslösenden Faktor das Prolaktin (ERNOULD, FANARD). Das Auftreten der Gynäkomastie nach Östrogenanwendung ist bezüglich seiner Häufigkeit von HERGER und SAUER mit 40 % der Fälle bezeichnet worden, STAEBLER nennt 80 % und MAY spricht von regelmäßigem Auftreten, ebenso KÜMMERLE.

Bei den 23 Mamma- und Prostata-Carcinom-Fällen ist bei 13 eine Gynäkomastie beschrieben worden (3,4,5,6,7,8,11,14,15,16,19,20, 22). Ein Fall (10) blieb ohne Gynäkomastie und bei 8 Fällen fehlt eine diesbezügliche Bemerkung.

Die Zeit des Auftretens der Gynäkomastie vom ersten Tag der Behandlung an gerechnet ist unterschiedlich (KÜMMERLE). Bei den meisten der 23 Mamma- und Prostata-Carcinom-Fälle lag sie zwischen 1 und 100 Tagen. Das zeitlich verschiedene Auftreten der Gynäkomastie mag wohl mit der unterschiedlichen, genetisch festgelegten Hormonempfindlichkeit der Zelle zusammenhängen (GARDNER). Im Unterschied zu der spontanen Gynäkomastie, wie sie oben erwähnt wurde, sind in der Literatur keine Fälle von einseitiger Gynäkomastie nach östrogenen Hormonanwendung bekannt. Der hohe Prozentsatz der Pubertätsgynäkomastie an beidseitiger Manifestation von 60 % (SCHARSACH) und die Neugeborenen-Gynäkomastie bestätigen die auf beide Brustdrüsen sich auswirkende Östrogenwirkung. Auch bei den 23 Fällen waren alle Gynäkomastien beiderseitig lokalisiert. Als Zeitspanne vom Auftreten der Gynäkomastie bis zum Mamma-Carcinom wird von LIEBEGOTT 6 bis 13 Monate angegeben. Das sind in Tagen ausgedrückt ca. 180 bis 390 Tage. Ein Vergleich mit den 23 Fällen, von denen jedoch nur 12 diesbezüglich Werte aufweisen, zeigt, daß die Zeitspanne von 61 bis 1452 Tagen reicht. Die genauen Zahlenwerte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tage von Gynäkomastie bis Mamma-Carcinom	Fall
61	5
155	16
164	3
180	19
190	22
222	7
255	4
271	15
407	6
468	20
646	14
1452	8

Histologisch läßt sich kein Unterschied zwischen der spontanen und der durch Östrogene induzierten Gynäkomastie erkennen (MOORE, WATTENBERG, ROSE; SCHULTZE-JENA).

Die Gynäkomastie mit ihrer Hyperplasie des Drüsenparenchyms und besonders stark ausgeprägter Wucherung des Bindegewebes entspricht in ihrem Wesen der Mastopathia cystica chronica der Frau (DONTENWILL). 95 % von 55 Fällen von Gynäkomastie bezeichnet SCHARSACH histologisch als Mastopathia cystica parallel der der Frau. Auch KUNERT vergleicht die Gynäkomastie mit der Mastopathia cystica chronica, sowie ASKANAZY, MOSZKOWICZ, WÄTJEN. STUCKE schreibt, daß in vielen histologischen Operationspräparaten von Mamma-Carcinomen deutliche Veränderungen im Sinne einer Mastopathia cystica chronica in den verschiedenen Entwicklungsstadien festgestellt wurden. Da einige Autoren die Mastopathia cystica chronica als ein

Vorstadium für den weiblichen Brustkrebs halten (K.H.BAUER; KONJETZNY), müßte die Gynäkomastie demnach als Vorstadium des männlichen Mamma-Carcinoms anzusehen sein. Diese Frage soll im Rahmen der sich anschließenden Besprechung des spontanen Mamma-Carcinoms und seiner Beziehung zum östrogen-induzierten Mamma-Carcinom nach Prostata-Carcinom erörtert werden.

d) in Bezug zum spontanen Mamma-Carcinom

Das Mamma-Carcinom stellt beim Mann eine relativ seltene Krankheit dar. Die Häufigkeit wird in der Weltliteratur zwischen 0,6 und 2,7 % aller Mamma-Carcinome angegeben. Ein Mittelwert aus 16 Statistiken ergibt einen Häufigkeitswert von 1,65 %. Eine chronologische Übersicht dieser 16 Statistikwerte zeigt keine eindeutige Zunahme der Mamma-Carcinome in neuerer Zeit gegenüber denen, die vor der Hormontherapie-Ära auftraten. (Siehe Tabelle weiter unten)

Die Lokalisation des spontanen Mamma-Carcinoms beim Mann kann beiderseitig oder einseitig sein. Als Mittelwert aus 4 Statistiken beträgt das beiderseitige Vorkommen 2,84 %, das linksseitige Vorkommen 47,1 %, das rechtsseitige Vorkommen 50,6 %. (Siehe Tabelle weiter unten)

Das Durchschnittsalter des spontanen Mamma-Carcinoms liegt zwischen 52 und 63,7 Jahren. JUDD und MORSE geben als Durchschnittsalter 52,6 Jahre an, WAINWRIGHT 52,6 Jahre, SACHS 57,17 Jahre, HUNT und KRAFT 57 Jahre, MOENLE 52 Jahre, MÜLLEDER und YAMAMOTO 54, FINSTERER 55,2; NEAL und NANAY 57,5; PAYSON und ROSH 56,6; ROSE 59; STUCKE 62, RULAND 63,7 und BRUCK und LORBECK 63,5 Jahre. Mittelwert dieser 13 Statistiken: 57,14 Jahre.

Achselmetastasen werden zwischen 25 % und 80 % genannt. Im einzelnen beschreibt GILBERT Achselmetastasen in 25 %, SACHS in 48,3 %, SPEED, JOLL, DIETRICH-FRANGENHEIM, ROSE, PAYSON und ROSH, und CHEATLE und CUTLER in 60 %, WILLIAMS in 63 %, WAINWRIGHT in 68 %, YAMAMOTO in 73 %, STUCKE und PECK in 80 % der Fälle. Mittelwert dieser 14 Statistikwerte ist 61,45 % der Fälle.

Häufigkeit des spontanen Mamma-Carcinoms beim Mann

Jahr	Autor	Zahl der Fälle	Prozentanteil der männl. Brustdrüse an den Mamma-Carcinomen
1880	BILLROTH	?	2,73
1889	WILLIAMS	2422	1,03
1906	WUNDERLI	189	1,6
1907	FELIZIANI	?	1,5
1926	DIETRICH	?	2,7
1926	COLEY	4000	0,63
1926	JUDD und MORSE	1751	0,97
1927	HOCHENEGG-PAYR-STICH	?	1,0
1930	NEAL	?	1,24
1932	ROSE	?	2,4
1938	SARNOFF	?	1,0
1944	PECK	?	2,5
1947	STUCKE	1300	1,45
1949	BUCKLEY	706	0,7
1949	PAYSON und ROSH	25	2,2
1952	MEYER-LAACK	181	2,76

Lokalisation des spontanen Mamma-Carcinoms beim Mann

Beidseitig in %	links in %	rechts in %	Autor	Zahl der Fälle
2,29	49,6	48,11	SCHUCHART	131
1,6	48,4	50,0	FITZWILLIAMS	296
3,47	45,4	51,13	YAMAMOTO	575
4,0	45,0	51,0	GUTIERREZ	?

Ulzeration ist in 42,04 % der Fälle vorhanden (Mittelwert aus 9 Statistiken: SACHS 20,6 %, PAYSON und ROSH 28 %, GILBERT 29 %, NANAY 36,3 %, YAMAMOTO 44,5 %, RULAND, SPEED, STUCKE 50 % und FINSTERER 70 %.)

Brustwarzenretraktion ist in 46,11 % der Fälle vorhanden: (Mittelwert aus 3 Statistiken: PAYSON und ROSH 32 %, SACHS 33,33 %, WILLIAMS 73 %).

Verwachsung mit der Haut findet sich in 72,5 % der Fälle (Mittelwert aus 4 Statistiken: PAYSON und ROSH 68 %, NANAY 72 %, ROSE 75 % und STUCKE 75 %).

Über die häufigst vorkommende histologische Art der Mamma-Carcinome gehen die Statistikergebnisse auseinander. Während SACHS als häufigstes das Adeno-Carcinom mit 40,7 % bezeichnete, hat diese Stellung bei GILBERT das Carcinoma simplex mit 53,19 %, und WAINWRIGHT hat den Scirrhus als häufigste Form des Mamma-Carcinoms.

Die Dauer von der Entdeckung des Mamma-Carcinoms bis zur Operation (Entwicklungszeit) ist im Vergleich zu anderen Tumoren groß. RULAND berichtet eine Durchschnittszeit von 7,7 Monaten, SACHS von 1,14 Jahren, FINSTERER und ROSE eine Zeit von 1,5 Jahren, GILBERT eine Zeit von 2,05 Jahren, WILLIAMS von 2,45 Jahren, PAYSON und ROSH von 3,14 Jahren und SCORRE von 4,32 Jahren. JUDD und MORSE erwähnten einen Patienten mit einer 18-jährigen Tumor-Geschichte; das Wachstum des Brusttumors hatte erst 2 Jahre vor der Operation begonnen. OWENS und EISENDROTH schrieben von einem Patienten, dessen Mamma-Carcinom 35 Jahre keine Beschwerden machte bis endlich die Operation erfolgen mußte.

An eine Aufführung der Merkmale des spontanen Mamma-Carcinoms soll sich nun ein Vergleich mit denen der nach Östrogenanwendung aufgetretenen Mamma-Carcinome bei vorhandenem Prostata-Carcinom anschließen.

1. Häufigkeit:

Die Tatsache, daß in der Weltliteratur nur 23 Fälle von Mamma-Carcinomen nach vorangegangener Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms bekannt sind, läßt bei der sehr ausgedehnten und

routinemäßigen Anwendung der Hormonbehandlung bei Prostata-Carcinom auf ein äußerst seltenes Vorkommen schließen. Die oben zitierte Rundfrage an 17000 Urologen, wobei ein einziger Fall von Mamma-Carcinom nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms angegeben wurde, bestätigt diese Beobachtung.

Eine Erklärung für die Seltenheit gibt STAEHLER, wenn er sagt, daß die Entwicklung eines Mamma-Carcinoms im allgemeinen längere Zeit benötigt als die Lebenserwartung der Prostata-Carcinom-Kranken zu sein pflegt. Wenn man die Zahlenwerte für die Entwicklungszeit der spontanen Mamma-Carcinome (siehe oben) mit denen der Lebenserwartung von Beginn der Östrogentherapie bis zum Exitus vergleicht (REYNOLDS und Mitarbeiter 33,8 Monate; HERTKENS 23 Monate) kann man dieser Erklärung zustimmen. Dies wird auch dadurch unterstrichen, daß die Mamma-Carcinome mehr oder minder kurz vor dem Exitus erscheinen. (Siehe Tabelle)

Zeit vom Erscheinen des Mamma-Carcinoms
bis zum Exitus

Tage	Fall
0	9
0	13
0	17
0	21
11	10
13	16
26	11
37	6
44	22
57	15
94	3
96	5
105	20
291	8
417	7
485	14

Bei 4 Fällen wird das Mamma-Carcinom erst bei der Autopsie entdeckt (9,13,17,21). Die Durchschnittszahl der Tage vom Erscheinen des Mamma-Carcinoms bis zum Exitus ist 104,7 (= 3 1/2 Monate).

2. Lokalisation

Bei der Betrachtung der Lokalisation fällt der hohe Prozentsatz der Beidseitigkeit von durchschnittlich 52 % (1,7,8,11,13,14,15, 16,17,18,20,22,23 = 13 Fälle) gegenüber von 2,84 % der spontanen Mamma-Carcinome auf. 27 % der Fälle sind links lokalisiert (2,4, 5,12,19 = 5 Fälle) gegenüber 47,1 % der spontanen Mamma-Carcinome. 21 % der Fälle sind rechtsseitig (6,9,10,21 = 4 Fälle) gegenüber 50,06 % der spontanen Mamma-Carcinome. Bei einem Frankenbericht fehlt eine diesbezügliche Anmerkung (3).

Es zeigt sich also in der Lokalisation ein eindeutiger Unterschied der beiden Mamma-Carcinome, sodaß die mit Prostata-Carcinomen assoziierten Mamma-Carcinome wesentlich häufiger beidseitig vorkommen; dies ist hinsichtlich der Beurteilung ihres Ursprunges ein nützlicher Hinweis (siehe weiter unten).

3. Durchschnittsalter

Dieses liegt, wie bei Prostata-Carcinom zu erwarten, mit 64,4 Jahren höher als das der Träger spontaner Mamma-Carcinome (57,14 Jahre).

4. Achselmetastasen

Sichere Achselmetastasen sind bei 12 Fällen vorhanden: 1,3,4,5,6, 7,10,12,15,16,20,22. Das entspricht einem Prozentsatz von 52,1 % gegenüber dem normalen von 61,45 %.

5. Ulzeration

Sie ist nur bei einem einzigen Fall entstanden: Fall 10 = 4,3 % gegenüber 42,04 % bei spontanem Mamma-Carcinom. Fall 10 ist ein Beispiel für einen besonders rapide verlaufenden Krankheitsfall. Die Gesamtlebensdauer dieses Patienten von der Entdeckung des Prostata-Carcinoms bis zum Exitus betrug 58 Tage. Die Behandlungszeit bis zum Auftreten des Mamma-Carcinoms betrug 29 Tage und die Zahl der Tage vom Auftreten des Mamma-Carcinoms bis zum Exitus betrug 11 Tage.

6. Brustwarzenretraktion

Sie bestand in 2 Fällen (5,22); das entspricht 8,6 % gegenüber 46,11 % der spontanen Mamma-Carcinome.

7. Verwachsung mit der Haut

Sie war bei 4 Fällen vorhanden: 3,7,10,22 = 17,3 % gegenüber 72,5 % der spontanen Mamma-Carcinome.

8. Histologische Diagnose

Sie ist nur in 14 Fällen gemacht worden: 6 Adeno-Carcinome (8,11, 12,18,22,23), 3 solide Carcinome (14,15,20), 1 scirrheses Carcinom (7), 1 undifferenziertes Carcinom (11), 1 teils solides, teils drüsiges Carcinom mit Übergang in ein Gallert-Carcinom (4), 1 atypisches alveoläres Carcinom (1) und 1 Rundzell-Carcinom (22).

9. Spontane Gynäkomastie und spontanes Mamma-Carcinom

Nach der kurzen vergleichenden Untersuchung des spontanen Mamma-Carcinoms und des nach Östrogenanwendung auftretenden Mamma-Carcinoms bei bestehendem Prostata-Carcinom sei die Frage eines Zusammenhangs zwischen spontaner Gynäkomastie und eines sich daraus entwickelnden Mamma-Carcinoms erörtert. Analog dieser Beziehung müßte das Verhältnis der Östrogen-induzierten Gynäkomastie und des nachfolgenden Mamma-Carcinoms dann sein.

Vergleichen wir lokalisatorisch die spontane Gynäkomastie und das spontane Mamma-Carcinom, dann fällt auf, daß die Gynäkomastie etwa 28-mal so häufig (80,8 %) beiderseits vorkommt wie das Mamma-Carcinom (2,84 %). Das Mamma-Carcinom ist also in 97,16 % einseitig, während die Gynäkomastie dies nur in 19,2 % der Fälle ist. Wenn die Gynäkomastie das Vorstadium für ein Mamma-Carcinom wäre, wie es verschiedene Autoren behaupten, müßte das Mamma-Carcinom viel häufiger beidseitig sein.

GILBERT fand unter 47 Fällen von Gynäkomastie 9 Carcinome und befürwortet nachdrücklich einen Zusammenhang zwischen beiden.

GESCHICKTER fand unter 30 Gynäkomastien 3 Carcinome, und MENVILLE konnte 2 Mamma-Epitheliome beobachten, die auf dem Boden einer Gynäkomastie entstanden waren. EWING schreibt, daß ungewöhnliche

Entwicklungsvorgänge und vermehrte Aktivität in der Brustdrüse zur Tumorbildung disponieren, ebenso NEGRI, der die Gynäkomastie als eine günstige Bedingung für das Auftreten eines Carcinoms bezeichnet. Dagegen konnte BÜSING unter zahlreichen Obduktionen kein Mamma-Carcinom bei einer Gynäkomastie feststellen. CHEATLE und CUTLER nennen das gleichzeitige Vorkommen der Gynäkomastie und des Mamma-Carcinoms ein zufälliges Ereignis, BRUCK und LORBECK konnten keine Beziehung zwischen Gynäkomastie und Mamma-Carcinom feststellen, BÖHMKE bezeichnet einen solchen als unwahrscheinlich, FUHNKE nennt eine Beziehung zwischen Gynäkomastie und Carcinom nicht nachweisbar. WEITZ konnte keine bösartige Entartung der Gynäkomastie erkennen, auch MOORE, WATTENBERG und ROSE lehnen eine solche ab. Die Ähnlichkeit der Gynäkomastie mit der Mastopathia chronica cystica, die er als Vorstadium zum Mamma-Carcinom bezeichnet, nimmt STUCKE zum Anlaß, auch der Gynäkomastie diese Eigenschaft zuzusprechen. Daß es aber falsch ist, die Mastopathia chronica cystica als Vorstadium des Mamma-Carcinoms zu bezeichnen, hat eine Arbeit DONTENWILL's bewiesen. Er zitiert dort Ergebnisse von KORPASSY, nach dem circa 50 % der weiblichen Leichen gutartige Epithelwucherungen verschiedenen Grades in der Mamma haben (auch BORCHARDT, JAFFE, FRANZAS und GOENS). DONTENWILL selbst untersuchte an 1653 Fällen von Mastopathie das Vorkommen von Mamma-Carcinomen und fand darunter 21 Mamma-Carcinome, was einem Prozentsatz von 1,38 entspricht. Dieser Prozentsatz liegt innerhalb der von ZUPPINGER, WEGMÜLLER und FLUELLER statistisch errechneten Häufigkeit des weiblichen Mamma-Carcinoms von 2 %.

Daraus geht hervor, daß die Mastopathie nicht als Vorstufe des Krebs anzusehen ist. Da der Mastopathia chronica cystica der Frau die Gynäkomastie beim Mann entspricht, gilt dasselbe auch von der Gynäkomastie.

10. Östrogen-induzierte Gynäkomastie und nachfolgendes Mamma-Carcinom

Einige Autoren (WEITZ; GLEICHMANN) schließen sich der Ansicht, daß die Mastopathie nicht als Vorstufe des Krebses anzusehen ist, nur soweit an, als es sich um die spontane Gynäkomastie handelt. Die östrogen-induzierte Gynäkomastie wollen sie davon ausgenommen wissen und

verweisen dabei auf das Erscheinen von Mamma-Carcinomen bei der Östrogenbehandlung Prostata-Carcinom-Kranker. Dieser Ansicht kann man nicht folgen: spontane und Östrogen-induzierte Gynäkomastie weisen histologisch keinen Unterschied auf (siehe oben).

FOOTE und STEWART zeigen in ihrer vergleichenden Studie, daß die Hyperplasie der weiblichen Brust nach Östrogenbehandlung sich von der Hyperplasie eines Neoplasmas unterscheidet.

Bezüglich der Lokalisation der Gynäkomastie nach Östrogenanwendung läßt sich sagen, daß sie immer beidseitig ist. Im Vergleich sind aber nicht alle Mamma-Carcinome, die nach der Gynäkomastie entstehen, beidseitig, sondern nur ca. 52 %.

Bei der Östrogenbehandlung des Prostata-Carcinoms entsteht regelmäßig eine Gynäkomastie, aber nur selten ein Mamma-Carcinom.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß die Gynäkomastie nur ein hormonalbedingter Zustand ist, und genauso wenig ein "präkanzeröser" Zustand oder ein Vorstadium des Krebses ist wie die Hormone kanzerogen sind.

e) Ursprung des Mamma-Carcinoms nach Östrogenbehandlung des Prostata-Carcinoms: primär oder sekundär?

Beim spontanen Mamma-Carcinom oder bei den Mamma-Carcinomen nach Östrogentherapie ohne vorher bestehende andere Carcinome handelt es sich um Primärtumoren; es besteht kein zweites Carcinom. Bei den Mamma-Carcinomen nach Östrogentherapie eines Prostata-Carcinoms ist diese Eindeutigkeit der Diagnose nicht mehr gegeben. Hier existieren zwei Möglichkeiten: Entweder ist es ein Primärtumor oder eine Metastase des Prostata-Carcinoms. Diese Frage soll im Folgenden untersucht werden.

In fast allen Arbeiten, in denen sich die Autoren um eine Herkunftsbestimmung des Mamma-Carcinoms bemühten, war von der Schwierigkeit die Rede, das Mamma-Carcinom als primär oder als Metastase zu definieren.

Zunächst ist es naheliegend, das Mamma-Carcinom als primär zu klassifizieren; sei es, daß man dabei an induzierte Primär-Mamma-Carcinome bei Mäusen und Ratten denkt, oder an den Satz von VIRCHOW,

"Organe, die Sitz eines Primärtumors sind, werden nicht, oder nur selten, Sitz von Metastasen" und an die in der Praxis erfahrene Bestätigung dieses Satzes. Aber ebenfalls selten sind primär-multiple Geschwülste. Um solche würde es sich handeln, wenn das Mamma-Carcinom primären Ursprungs wäre. Die Bedingungen für primär-multiple Carcinome hat BILLROTH 1880 formuliert. Er legte dabei besonders Gewicht auf die histologische Bestimmung der Carcinome. Inzwischen ist diese Methode von vielen Autoren als nicht zuverlässig befunden worden, und heute nimmt man lieber die Richtlinien DESAIVE's zum Maßstab: Für das Vorliegen zweier primärer Tumoren können folgende Gründe sprechen:

1. Wenn sich in beiden Organen Geschwülste finden, während der Patient sonst frei von Metastasen ist,
2. wenn das zweite Carcinom in einem Abstand nach dem ersten auftritt, ohne daß sich an einer anderen Stelle des Körpers innerhalb eines Jahres nach dem Auftreten der zweiten Geschwulst Metastasen nachweisen lassen.

Die Häufigkeit primär-multipler Geschwülste wird in der Literatur mit 1 bis 3,34 % angegeben. HOLMQUIST und NELSON sprechen von 1 bis 2 %, HILGERT von 2,2 %, SCHREINER und WEHR von 2,7 %, BUGHER von 3,1 %, ALBRECHT von 3,28 % und HURT und BRODERS von 3,34 %. K.H. BAUER gibt eine Zahl von 1 % an für Fälle mit 2 Carcinomen. Hierbei hat ALBRECHT festgestellt, daß die Beteiligung an Multiplizität folgender Carcinome statistisch gesichert von der Zufälligkeit abweicht: Carcinome des Bronchialtrakts, Prostata-Carcinome und Carcinome der Harnwege und der Harnblase. Auf dem Kongress der Schweizer Urologischen Gesellschaft, am 22.3.1948 in Lugano, berichtet HOWALD, Basel, daß das Prostata-Carcinom in einer gewissen Frequenz mit anderen primitiven Carcinomen ganz unabhängig voneinander vorkommt.

Von den 23 Mamma-Carcinomen war nur in 12 Fällen bei zum Vergleich vorhandenem Prostata-Carcinom-Gewebe die Herkunft angegeben. 4 davon wurden als primär bezeichnet (3,12,13,21). Bei 3 dieser Fälle sind die DESAIVE'schen Bedingungen nicht erfüllt (3,13,21). Sie wiesen nämlich zum Zeitpunkt des Auftretens des Mamma-Carcinoms und schon vorher Metastasen auf. Die Diagnose war nur histologisch gestellt worden. Fall 12 entspricht den Forderungen für ein primäres Mamma-

Carcinom; interessanterweise handelte es sich bei ihm um ein einseitiges Mamma-Carcinom und der Patient war noch 412 Tage nach Erscheinen des Mamma-Carcinoms am Leben.

Brusttumoren werden im allgemeinen immer als Tumoren primären Ursprungs angesehen. An die Möglichkeit einer Metastase in der Brust wird selten gedacht (CHARACHE). In der Literatur sind bisher nur wenige Fälle mitgeteilt worden. DAWSON fand 1936 nur 10 histologisch bewiesene Fälle und fügte einen eigenen hinzu. 1942 veröffentlichte CHARACHE 2 Fälle und 1947 DE ALVAREZ und 1948 SPEERT und GREELEY je einen. 1953 publizierte CHARACHE 10 neue Fälle. Als Eigenschaft der metastatischen Mammatumoren bezeichnet er ihre freiere Beweglichkeit, ihre geringe Fixierung an die Umgebung und die darüberliegende Haut. Unter den 10 neuen Fällen CHARACHE's befand sich als Nummer 9 die schon oben erwähnte Metastase eines Prostata-Carcinoms in der Mamma. Andere in diesem Zusammenhang genannte Mamma-Carcinome sind zwar als Metastasen eines Prostata-Carcinoms erklärt worden ohne daß dies jedoch näher belegt worden wäre. CAMPBELL beschreibt in seinem Fall von metastatischem Mamma-Carcinom nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms bei dem Patienten auch zahlreiche Hautmetastasen und führt einen Fall mit Hautmetastasen nach einem unbehandelten Prostata-Carcinom bei BUMPUS an. Wenn man, so meint CAMPBELL, die Mamma als Anhängsel der Haut betrachtet, so sind Metastasen in der Mamma leicht zu erklären.

Oben sprachen wir von der Seltenheit des Mamma-Carcinoms als Folge der relativ kurzen Lebenserwartung des Prostata-Carcinom-Kranken trotz Hormontherapie. Vor der Zeit der Hormontherapie war deshalb das Auftreten eines Mamma-Carcinoms bei einem Prostata-Carcinom noch seltener. ÜBELHÖR stellte in einer Statistik die durchschnittliche Überlebenszeit eines unbehandelten Prostata-Carcinom-Trägers fest: sie betrug 6 bis 7 Monate. BUMPUS gibt bei seinen 1000 Fällen eine Durchschnittsüberlebenszeit von 9 Monaten an. HOLDER fand bei unbehandelten, bzw. rein symptomatisch behandelten eine Durchschnittsüberlebensdauer von 12 Monaten. Die Hormontherapie hat durch ihre lebensverlängernde Wirkung (33 Monate durchschnittliche Überlebenszeit nach REYNOLDS) eine Metastasierung des Prostata-Carcinoms in

der Mamma begünstigt (SCHMID).

Ein Anzeichen dafür, daß es sich bei den Mamma-Carcinomen um Metastasen des Prostata-Carcinoms handelt, ist vielleicht in der Tatsache zu sehen, daß sie in relativ hohem Prozentsatz (52 %) beidseitig vorkommen gegenüber 2,84 % der spontanen Mamma-Carcinome. Ebenso auf Metastasen hindeutend ist das späte Auftreten der Mamma-Carcinome. Im Durchschnitt traten sie 3 1/2 Monate vor dem Exitus auf (siehe oben). Fall 9 erhielt 2 Monate vor dem Exitus als erste Hormongabe eine Gesamthormonmenge von 50 mg - ob hier die Östrogenzufuhr einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Mamma-Carcinom hat, ist fraglich. Wahrscheinlicher ist, daß die Metastasen des Prostata-Carcinoms schon in der Mamma vorhanden waren.

In 8 Fällen wurde das Mamma-Carcinom als metastatisch diagnostiziert (5,8,11,16,18,20,22,23); bei Fall 11,16 und 23 wurde die Diagnose durch Testung der sauren Serumphosphatase erhärtet.

SCHLUSS

Wie sich gezeigt hat, ergeben sich zwei Möglichkeiten der Mamma-Carcinom-Entstehung nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms: In wenigen Fällen ist das Mamma-Carcinom primären, in den meisten Fällen aber metastatischen Ursprungs.

Ob und inwieweit die Östrogene das Auftreten von Metastasen begünstigen, läßt sich experimentell kaum untersuchen. Jedenfalls aber kann man erwarten, daß eine Substanz, die Primär-Carcinome begünstigt, auch auf Metastasenbildung fördernd wirkt.

Daß die Östrogenapplikation keine unumgängliche Voraussetzung zur Metastasenentwicklung ist, zeigen einige Fälle von Brustmetastasen ausgehend von einem Prostata-Carcinom ohne hormonelle Therapie.

Angesichts der großen Seltenheit der Mamma-Carcinome nach Östrogen-therapie eines Prostata-Carcinoms, sollte man zu der Auffassung gelangen, daß ihrem Auftreten keine Bedeutung beizumessen sei und daß man sie vernachlässigen könne. Wahrscheinlich jedoch würde ihre Zahl noch stark vergrößert, wenn jeder Prostata-Carcinom-Träger, der mit Östrogenen behandelt wurde, nach seinem Tode auf Mamma-Carcinom untersucht würde. Der Arzt muß deshalb über mögliche Auswirkungen

der Östrogentherapie informiert sein, einer Therapie, die heute nicht nur mehr als Palliativmaßnahme bei Prostata-Carcinom verabfolgt wird, sondern bei vielen anderen Nicht-Krebs-Erkrankungen Anwendung findet.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1.) Das Auftreten eines einseitigen Mamma-Carcinoms nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms wird bei einem 69-jährigen Mann beschrieben.
- 2.) Die in der Literatur veröffentlichten ähnlichen Fälle (23) werden in Form tabellarischer Krankengeschichten angeführt, und 5 Fälle, die nur mündlich dokumentiert sind, werden erwähnt.
- 3.) Aus der Literatur werden 2 Fälle von Mamma-Carcinom nach Östrogenbehandlung eines Blasen-Carcinoms aufgezeigt.
- 4.) Die Auswertung der 23 Fälle von Mamma-Carcinom nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms erfolgt zunächst allgemein. Dabei finden Berücksichtigung:
 - a) Die Aufstellung der histologischen Diagnose des Prostata-Carcinoms vor Beginn der Hormontherapie (4 Fälle),
 - b) die gleichzeitige histologische Untersuchung von Prostata-Carcinom- und Mamma-Carcinom-Gewebe (14 Fälle),
 - c) die Untersuchung des Mamma-Carcinom-Gewebes mit dem Phosphatetast (3 Fälle),
 - d) das Vorhandensein von Knochenmetastasen (bei 9 Fällen vom 1. Behandlungstag an, bei 10 Fällen in späterem Verlauf, 2 blieben frei von Knochenmetastasen),
 - e) die Durchführung einer Autopsie,
 - f) die Höhe der Überlebenszeit von der Diagnose des Prostata-Carcinoms an (Durchschnitt 2,4 Jahre),
 - g) die Zahl der Behandlungstage bis zum Auftreten der Mamma-Carcinome (sehr unterschiedlich: das Maximum liegt zwischen dem 1. und 2. Jahr).
- 5.) Die Besprechung der 23 Fälle unter dem Gesichtspunkt der Östrogenwirkung auf die Mamma bei Mensch und Tier schließt sich an. Aus der Literatur werden 2 Fälle angeführt, bei denen nach

Östrogenanwendung bei Männern ohne vorher bestehendes Carcinom ein einseitiges Mamma-Carcinom aufgetreten ist.

5 Fälle von Mamma-Carcinom mit gleichzeitigem Prostata-Carcinom ohne Hormonbehandlung,

3 Prostata-Carcinom-Fälle, bei denen sich nach Prostatektomie ein Mamma-Carcinom entwickelt hat,

1 Fall mit Klinefelter-Syndrom, Mamma-Carcinom und Prostata-Tumor werden erwähnt.

Es wird gezeigt, daß die Östrogenwirkung nicht karzinogen, sondern lediglich hormonal ist, daß sie aber deshalb die Voraussetzung für die Entwicklung eines Mamma-Carcinoms bietet.

Beziehungen zwischen der angewandten Östrogenmenge und der ein- oder beidseitigen Lokalisation des Mamma-Carcinoms, dem zeitlichen Auftreten von Gynäkomastie, Mamma-Carcinom und Exitus bestehen nicht.

- 6.) Der Vergleich zwischen spontaner und östrogen-induzierter Gynäkomastie wird durchgeführt: er ergibt histologisch keinen Unterschied. Während die Lokalisation bei der spontanen Gynäkomastie nur zu ca. 20 % beidseitig ist, ist sie dies bei der östrogen-induzierten zu 100 %.

Zeitlich besteht zwischen der Östrogenanwendung und dem Auftreten der Gynäkomastie bei den einzelnen Fällen keine Einheitlichkeit. Dasselbe gilt von dem Zeitraum vom Auftreten der Gynäkomastie bis zum Auftreten des Mamma-Carcinoms.

Es wird gezeigt, daß die Gynäkomastie analog der Mastopathia cystica chronica bei der Frau ein hormonaler Zustand ist und keinesfalls ein Vorstadium zum Krebs darstellt.

- 7.) Der Vergleich zwischen dem spontanen und dem nach Östrogenanwendung entstandenen Mamma-Carcinom folgt.

Die Lokalisation der spontanen Mamma-Carcinome ist meist einseitig, nur zu 2,84 % beidseitig, während die Lokalisation der nach Östrogenbehandlung aufgetretenen Mamma-Carcinome zu 52 % beidseitig ist. Bei letzterer ist das Auftreten von Ulzeration, Brustwarzenretraktion und Verwachsung mit der Brusthaut seltener.

- 8.) Die Frage des Ursprunges der Mamma-Carcinome nach Östrogenbehandlung von Prostata-Carcinomen wird erörtert unter den Gesichtspunkten der Multiplizität und der Metastasenbildung vom Prostata-Carcinom aus.

Die Bedingungen für multiple Carcinome werden untersucht:

Das Prostata-Carcinom weicht in seiner Beteiligung an der Multiplizität von der Zufälligkeit ab.

Das Auftreten metastatischer Brusttumoren ist selten:

In der Literatur werden nur 25 solcher Fälle beschrieben, darunter als Primär-Carcinom ein Prostata-Carcinom.

Von den Mamma-Carcinomen, die nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms aufgetreten sind, werden 4 als primär bezeichnet, wobei 3 aber nicht den Bedingungen eines Primärtumors entsprechen.

8 Mamma-Carcinome werden als Metastasen diagnostiziert, wobei 3 Fälle durch den Phosphatasetest bestätigt werden.

Anzeichen dafür, daß es sich bei den Mamma-Carcinomen vorwiegend um Metastasen handelt, sind darin zu sehen,

- a) daß sie in relativ hohem Prozentsatz (52 %) beidseitig vorkommen gegenüber nur 2,84 % der spontanen Mamma-Carcinome,
- b) daß die Überlebenszeit der Patienten mit Mamma-Carcinomen und derjenigen ohne sich nicht wesentlich unterscheidet. Diese Tatsache spricht dafür, daß das Auftreten des Mamma-Carcinoms keinen besonderen Einfluß auf die Lebensdauer hat, sondern nur eine Folge des Prostata-Carcinoms ist: das Auftreten eines Mamma-Carcinoms erfolgt nur bei schon fortgeschrittenem Prostata-Carcinom. Daraus folgt:
- c) Die Mamma-Carcinome treten erst sehr spät auf: Im Durchschnitt 3 1/2 Monate vor dem Exitus. Sie weisen
- d) eine geringere Fixierung an die Umgebung auf als die spontanen Mamma-Carcinome.

Die lebensverlängernde Wirkung der Östrogene begünstigt das Auftreten solcher Metastasen, die aber nicht als Östrogen-, sondern als Prostata-Carcinom-bedingt anzusprechen sind. Demgemäß wird das Vorkommen von Mamma-Carcinomen nach Östrogenbehandlung eines Prostata-Carcinoms häufiger sein als die Veröffentlichungen in der Weltliteratur glauben machen: Viele Fälle werden wahrscheinlich nicht entdeckt oder aber, wenn entdeckt, nicht veröffentlicht. Da aber 2 Fälle beschrieben wurden, bei denen nach Östrogenanwendung Mamma-Carcinome entstanden ohne daß vorher klinisch ein anderer Krebs bestand, muß man bei der Behandlung des Prostata-Carcinoms, besonders aber bei der Östrogentherapie nicht-krebsiger Erkrankungen mit der Möglichkeit eines primären Mamma-Carcinoms rechnen und auf die Entwicklung der Brustdrüsen achten.

LITERATUR

- ABRAMSON, W. and WARSHOWSKY H.: J.Urol 59, 76 (1948)
ALBRECHT, P.: Oncologia 5, 12 (1952)
ALLABEN, G.R. and OWEN, S.E.: J.A.M.A. 112, 1933 (1939)
ALVAREZ DE, RUSSEL R.: Am. J. Obst. a. Gynec. 54: 91 (1947)
ANSPACH, zit. nach FREMENT-SMITH u.a.
ASKANAZY, M.: Beitr. path. Anat. 87, 396 (1931)
AUCHINCLOSS, H. and HAAGENSEN, C.D.: J.A.M.A. 114, 1517 (1940)
BAIERL, W.: Med. Klin. 48, 1284 (1953)
BAUER, D.F. and ERICKSON, R.L.: Northwest Med. 54: 472, (1955)
BAUER, K.H.: Das Krebsproblem. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer
(1949)
: Dtsch.med.Wschr. 1953, 1525
: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 267, 548 (1951)
BAUER, R.: Dtsch.med.Wschr. 76: 821 (1951)
BEATSON, BOYD and LELL zit. nach MEYER-LAACK
BENSON, W.R.: Cancer (Phila) 10 (6): 1235 (1957)
BIBUS, B.: Schweiz. med. Wschr. 373 u. 395 (1953)
BILLROTH, TH.: Die Krankheiten d. Brustdrüsen. Monogr.Dtsch.Chir.,
Liefg. 41 (1880)
: zit. nach BRUCK und LORBECK
BÖHMKE: Med. Klin. 51/52:1651 (1949)
BORDASCH, F.: Zbl. Chir. 76, 245 (1951)
BRENDLER, H.: J. of Urol. 68, 734 (1952)
BRUCK, H. und LORBECK, W.: Arch. Klin. Chir. 281:66 (1955)
: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.
281, 96 (1955)
BUCHER und SURVER, zit. nach BENSON
BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie. München, Berlin (1959)
BUCKLEY, E.J.: Amer. J. Surg. 77, 646 (1949)
BUGHER, I.C.: Am. J. Cancer 21, 809 (1934)
BUMPUS, H.C.: Surg. Gynec. and Obst. 43:150 (1926)
BÜNGELER, W.: Forschg. u. Fortschr. 26, 231 (1950)
BÜNGELER, W. und DONTENWILL, W.: Dtsch. med. Wschr. 84, 1885 (1959)
BURGER und DRESCHER, zit. nach MEYER-LAACK
BÜSING, C.W.: Zbl. Path. 85, 71 (1949)
BUTENANDT, A.: Dtsch. med. Wschr. 75, 5 (1950)
CAMPANACCI, L.: G.Clin. med. 40, 354 (1959)
CAMPBELL, J.H. and CUMMINS, S.D.: Cancer (N.Y.) 4, 303 (1951)
CAMPBELL, J.H., CUMMINS, S.D. u.a.: J.A.M.A. 179, 458 (1962)
CHARACHE, H.: Surgery, 33:385 (1953)
: Am. Surg. 115:47 (1942)
CHEATLE und CUTLER, zit. nach SCHULTZ-BRAUNS
CLAISSE, R. et DAYMAS.: Bull. Soc. méd. Hop., Paris 67, 1137 (1951)
MCCLURE, J.A. and HIGGINS, C.C.: J.A.M.A. 146, 7 (1951)
COLEY, B.L.: Am. J. Surg. 40, 90 (1926)
CORBETT, D.G. and ABRAHAMS, E.W.: J.Urolog. (Baltimore) 64, 377 (1950)
CORI, LOEB, MURRAY, zit. nach BÜNGELER
CORRADO, F.: Clinica, Bologna 16: 191 (1956)
CREEVY, C.D.: J.A.M.A. 138, 412 (1948)
DAMMERMANN und KIRBERGER; Dtsch.med.Wschr. 886 (1951)
DARGET, R.: Ass.franc.Urol.Proc.verb (1946)
(Bull. Mém. de l'Association française d'Urologie)

- KUNERT, J.: Frankf. Z. Path. 62, 373 (1951)
LABHART, A.: Klinik d. Inn. Sekretion. Berlin, Göttingen, Heidelberg ; Springer 1957
LACASSAGNE, A.: Am.J.Cancer 27:217 (1936)
: Compt.rend.Acad.d.sc. 195, 630 (1932)
: Strahlenther. 83, 429 (1950)
: Strahlenther. 83, 589 (1950)
LIEBEGOTT, G.: Klin.Wschr. 599, 60 (1948)
: Beitr.path.Anat. 112, 235 (1952)
LIEBESKIND, R.: Zbl.Chir. 80, 586 (1955)
LOUBEJAC, KELLOG, zit. nach FREMENT-SMITH u.a.
MAY, F.: Die Geschwulstbildungen des Blasenhalsses u. ihre Behandlung.
München: Urban u. Schwarzenberg 1949
MENVILLE, J.G.: Arch.Surg. 26: 1054 (1933)
MEYER-LAACK: Strahlenther. 87:67 (1952)
MICKE: Zbl.allg.Path.: 94,95 (1955/56)
MOEHNLE, W.: Über Geschwülste d. männl. Brustdrüse. Inaug.Diss.
Kiel 1919
MOORE, F., WATTENBERG, C.A., ROSE, D.K.: J.A.M.A. 127, 60 (1945)
MOSZKOWICZ: Arch.Klin.Chir. 148: 553 (1927)
MOULTON, J.E.: Med.J.of Austral. 46, 1:706 (1959)
NANAY, A. v.: Bruns Beitr. 171, 415 (1941)
NEAL, M.P. and SIMPSON, B.T.: zit. nach HUNT und KRAFT
NEGRI, zit. nach GLEICHMANN
NESBIT, M. and BAUM, W.C.: J.A.M.A. 143, 1317 (1950)
OWENS und EISENDROTH, zit. nach BUCKLEY
PARSONS, W.H. and McCall, E.F.: Surgery, 9: 780 (1941)
PAYSON, B. and ROSH, R.: Radiol. 52, 220 (1949)
PECK, zit. nach PAYSON and ROSH
REDING, R.: Mä. med. Wschr. 41 (1939)
REIMANN-HUNZIKER, G.: Helv.chir.Acta 15, 242 (1948)
REINHARD, W.: Ärztl. Forschg. 3, 101 (1949)
REYNOLDS, SCHULTE, HAMMER: Arch.Surg. 61, 441 (1950)
ROSE, J.: Dtsch.Z.Chir. 246, 151 (1936)
ROTH, R.: Zbl. Gyn. 76: 1265 (1954)
RULAND, zit. nach STUCKE
SACHS, M.D.: Radiol. 37, 458 (1941)
SARNOFF, zit. nach BUCKLEY
SCHARSACH, F.: Z.Ärztl. Fortbildg. 47, 262 (1953)
SCHINZINGER, zit. nach BUTENANDT
SCHLAGHECKEN, A.: Krebsfördernde Nebenwirkung auf die virile Mamma
bei Hormonbehandlg. von Prostata-Carcinomen.
Düsseldorf, Med.Diss. 1951
SCHMID, K.O.: Zbl.allg.Path. 90, 491 (1953)
SCHREINER, B.F. and WEHR, W.: Am.J.Canc. 20, 418 (1934)
SCHUCHART, zit. nach HÖGL
SCHULTZ-BRAUNS: Die Geschwülste d. Brustdrüse. LUBARSCHEHENKE,
Handb. d. spez.path.Anat. u.Hist. Bd. VII, Tl.2,
Berlin 1933
SCHULTZE-JENA: Neue med. Welt 29, 859 (1950)
SCHWEINGRUBER, B.: Schweiz.med.Wschr. 314 (1956)
SEAMAN, J.A., CONNELLY, A.J. and EGNATZ: J.Urol. 57:1158 (1947)
SELEYE, COLLIP und THOMPSEN, zit. nach LACASSAGNE
SPEED, K.: Ann.Surg. 82: 45 (1925)
SPEERT, H., GREELEY, A.V.: Am.J.Obst.a.Gyn. 55, 894 (1948)
STAEHLER, W.: Med.Klin. 628 (1947)
STUCKE, K.: Langenbecks Arch.Klin.Chir. 260, 16 (1947)

- TREVES, N. and HOLLEB, A.: Cancer (Phila) 8, 1233 (1955)
TWOMBLY, zit. nach BENSON
ÜBELHÖR, R.: Krebsarzt 3, 361 (1948)
VIRCHOW, R.: Die krankhaften Geschwülste. Vol. 1, Berlin 1863
WAINWRIGHT, J.M.: Arch. Surg. 14: 836 (1927)
WÄTJEN, J.: Z.ges.inn.Med. 21, 635 (1948)
WEITZ, G.: Dtsch.med.Wschr. 643 (1950)
WILLIAMS, W.: Lancet, 1:72 (1889)
WUNDERLI: Dtsch.Zeitschr. f. Chir. 84, 387 (1906)
YAMAMOTO, H.: Klin.-statist. Beitrag zur Kenntnis d. Carcinoms der
männl. Brustdrüse. Inaug. Diss. Rostock 1911
ZUPPINGER, WEGMÜLLER und FLUELLER, zit. nach DONTENWILL

Lebenslauf

Geboren am 4.6.1936 in Trier als Sohn des Stadtamtman-
nes Wilhelm Werner, besuchte ich ab 1942 fünf Jahre die Volksschule.
Anschließend wurde ich Schüler des Naturwissenschaftlich-Neusprach-
lichen Max Planck-Gymnasiums in Trier und bestand am 28.2.1956
das Abitur. Nach zwei Jahren Praktikantenzeit in einer Apotheke zu
Trier absolvierte ich 1958 das Pharmazeutische Vorexamen.
Mein medizinisches Studium begann im Sommer-Semester 1958 an der
Universität München. 1959 bestand ich die Naturwissenschaftliche
und 1960 die Ärztliche Vorprüfung an der Universität München.
Nach sechs klinischen Semestern legte ich 1963 das Medizinische
Staatsexamen ab.

